



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΠΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ**

ΡΑΦΑΕΛΑ ΜΑΡΙΤΣΑ ΤΡΙΣ ΠΛΥΤΑ ΑΜ:19683093

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: ΜΠΑΚΑΛΙΔΟΥ ΔΑΦΝΗ MSc, PhD

Συνεπιβλέπον: ΧΑΣΙΩΤΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ, υποψήφιος διδάκτωρ

ΑΘΗΝΑ – 2023



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF PHYSIOTHERAPY

DISSERTATION

POST STROKE FATIGUE: A SYSTEMATIC REVIEW

RAFAELA MARITSA IRIS PLYTA AM:19683093

Supervisor teacher: MPAKALIDOU DAFNI MSc, PhD

Co-supervisor: CHASIOTIS ATHANASIOS, PhD candidate

ATHENS – 2023



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας
Τμήμα Φυσικοθεραπείας

Πτυχιακή Εργασία

Η ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΠΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Η πτυχιακή/ διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι

Εξεταστική Επιτροπή:

A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΔΑΦΝΗ ΜΠΑΚΑΛΙΔΟΥ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2	ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3	ΜΑΓΔΑΛΙΝΗ ΣΤΑΜΟΥ	ΜΕΛΟΣ ΕΔΙΠ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Πλυτά Ραφαέλα Μαρίτσα Ίρις του Φραγκίσκου, με αριθμό μητρώου 19683093 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Φυσικοθεραπείας, δηλώνω υπεύθυνα ότι: «Είμαι συγγραφέας της πτυχιακής/ διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από της όποιες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επιπλέον βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου»

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Ραφαέλα Μαρίτσα Ίρις Πλυτά



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με χαρά και συναισθηματική φόρτιση φτάνω στο τέλος των σπουδών μου. Η πορεία αυτή ήταν γεμάτη προκλήσεις αλλά και αξέχαστες στιγμές ανάπτυξης και μάθησης. Θέλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στην καθηγήτριά μου για την ευκαιρία να συνεργαστώ μαζί της σε αυτό το θέμα καθώς και στον συνεπιβλέπον υποψήφιο διδάκτορα για την ανεκτίμητη βοήθειά του κατά τη διάρκεια της συγγραφής. Ταυτόχρονα, δεν μπορώ παρά να ευγνωμονώ την οικογένειά μου και όλους όσους με στήριξαν κατά τη διάρκεια της πορείας μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης είναι η μελέτη του φαινομένου της κόπωσης μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Για τη συλλογή ερευνών πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus όπου από τον συνολικό αριθμό των 157 επιλέχθηκαν 20 προς ανάλυση. Τα 20 άρθρα χωρίστηκαν σε δύο υποκατηγορίες, αυτά που ερευνούν πιθανούς βιοδείκτες της κόπωσης (n=7) και αυτά που περιγράφουν τις επιδράσεις της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό (n=13). Μετά την ανάλυσή τους, πιθανοί βιοδείκτες αναδείχτηκαν η έλλειψη βιταμίνης D, η κατανομή ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα, τα επίπεδα Cys-C, η γλυκόζη (serum glucose), τα επίπεδα ομοκυστεΐνης (Hcy), τα επίπεδα SUA και τα επίπεδα της MAO-A στις γυναίκες. Αντίστοιχα, όσον αφορά τον τρόπο επίδρασης της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό στον ασθενή εξετάστηκαν τα χρονικά επίπεδα και διαστάσεις της κόπωσης μετά το ΑΕΕ, η κόπωση σε συσχέτιση με ψυχιατρικές-γνωστικές διαταραχές και διαταραχές ύπνου και η γενικότερη επιρροή της κόπωσης στην ποιότητα ζωής του ασθενή. Συμπερασματικά, η κόπωση είναι μία υπαρκτή απώτερη επιπλοκή του εγκεφαλικού επεισοδίου η οποία επηρεάζει πολλές πτυχές της ποιότητας ζωής του ασθενή. Είναι σημαντικό να εδραιωθούν βιοδείκτες που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους επιστήμονες υγείας ώστε η πρόγνωση να γίνεται σε πρώιμο στάδιο για την καλύτερη αντιμετώπισή της.

Λέξεις κλειδιά: χρόνια κόπωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κόπωση μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική ανασκόπηση, επιπτώσεις της κόπωσης, βιοδείκτες της κόπωσης

ABSTRACT

Aim of this systematic review is the study of the phenomenon of post stroke fatigue (PSF). For the collection of surveys a search was carried out in the databases PubMed and Scopus, where from the total number of 157, 20 were selected for analysis. The 20 articles were divided into two subcategories those investigating potential biomarkers of fatigue (n=7) and those describing the effects of PSF. After analysis, the potential biomarkers of PSF were vitamin D deficiency, red blood cell distribution, Cys-C levels, serum glucose, homocysteine (Hcy) levels, SUA levels and MAO-A levels emerged in women. Accordingly, in terms of how fatigue affects the patient post stroke, the temporal levels and dimensions of fatigue after the stroke, fatigue in association with psychiatric-cognitive disorders and sleep disorders and the general influence of fatigue on the patient's quality of life were examined. In conclusion, fatigue is a major complication of stroke that affects many aspects of the patient's quality of life. Additionally, it is important to establish biomarkers of fatigue that can be used by health professionals so that the prognosis is made at an early stage to ensure optimal treatment.

Key words: chronic fatigue, stroke, post stroke fatigue, systematic review, effects of fatigue, biomarkers of fatigue

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατάλογος Συντομογραφιών	7
Κατάλογος πινάκων.....	7
Κατάλογος σχημάτων – εικόνων.....	7
Εισαγωγή.....	8
Γενικό μέρος:	
Κεφάλαιο 1: Ανατομία – Αιμάτωση ΚΝΣ.....	9
Κεφάλαιο 1.1: Εισαγωγή.....	9
Κεφάλαιο 1.2: Ανατομία εγκεφάλου.....	10
Κεφάλαιο 1.3: Ανατομία Σπονδυλικής στήλης – Νωτιαίου Μυελού.....	14
Κεφάλαιο 1.4: Αιμάτωση ΚΝΣ.....	17
Κεφάλαιο 2: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο.....	19
Κεφάλαιο 2.1: Κατηγορίες και Παθοφυσιολογία.....	20
Κεφάλαιο 2.3: Παράγοντες κινδύνου.....	22
Κεφάλαιο 2.4: Κλινική εικόνα.....	23
Κεφάλαιο 3: Χρόνια κόπωση.....	24
Κεφάλαιο 3.1: Ορισμός.....	24
Κεφάλαιο 3.2: Αιτίες – Εκλυτικοί παράγοντες.....	25
Κεφάλαιο 3.3: Κλίμακες αξιολόγησης της.....	27
Ειδικό μέρος:	
Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία.....	30
Κεφάλαιο 4.1: Μεθοδολογία.....	30
Κεφάλαιο 4.2: Αποτελέσματα – Διάγραμμα Prisma.....	31
Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα.....	33
Κεφάλαιο 5.1: 1ος Περιγραφικός Πίνακας: Επίδραση της χρόνιας κόπωσης σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ.....	33
Κεφάλαιο 5.2: 2ος Περιγραφικός Πίνακας: Πιθανοί βιοδείκτες ανίχνευσης χρόνιας κόπωσης μετά από ΑΕΕ.....	45
Κεφάλαιο 6: Συζήτηση.....	51
Κεφάλαιο 7: Περιορισμοί.....	56
Κεφάλαιο 8: Συμπέρασμα.....	56
Βιβλιογραφία.....	57

Κατάλογος συντομογραφιών

ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
PSF	Post stroke fatigue
ΑΕΕ	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
ΝΣ	Νευρικό σύστημα
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
ΠΙΕ	Παροδικό Ισχαιμικό Επεισοδιο
ΠΕΑ	Πρόσθια Εγκεφαλική Αρτηρία
ΜΕΑ	Μέση Εγκεφαλική Αρτηρία
ΟΚΠΑ	Οπίσθιες Κάτω Παρεγκεφαλιδικές Αρτηρίες
ΟΕΑ	Οπίσθια Εγκεφαλική Αρτηρία
ΠΝΑ	Πρόσθια Νωτιαία Αρτηρία
ΟΝΑ	Οπισθοπλάγια Νωτιαία Αρτηρία
ΥΑ	Υπαραχνοειδής Αιμορραγία

Κατάλογος πινάκων

Διάγραμμα Ροής PRISMA	32
1ος Περιγραφικός Πίνακας: Επίδραση της χρόνιας κόπωσης σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ	33
2ος Περιγραφικός Πίνακας: Πιθανοί βιοδείκτες ανίχνευσης χρόνιας κόπωσης μετά από ΑΕΕ	45

Κατάλογος σχημάτων – εικόνων

Σχήμα 1: Λειτουργική και Ανατομική διαίρεση του Νευρικού Συστήματος	10
Σχήμα 2: Ανατομική διαίρεση του Κεντρικού νευρικού Συστήματος	10
Εικόνα 1: Ανατομία εγκεφάλου: Λοβοί	11
Εικόνα 2: Ανατομία εγκεφάλου: Προσθιος εγκέφαλος (forebrain), Μεσεγκέφαλος (Midbrain), Οπίσθιος εγκέφαλος (Hindbrain)	12
Εικόνα 3: Ανατομία εγκεφάλου: Τελεγκέφαλος/Εγκέφαλος (cerebrum) & Παρεγκεφαλίδα (cerebellum)	12
Εικόνα 4: Ανατομία εγκεφάλου: μεταιχμιακό σύστημα	13
Εικόνα 5: Ανατομία Σπονδυλικής στήλης	15
Εικόνα 6: Αιμάτωση εγκεφάλου	19
Εικόνα 7: Είδη ΑΕΕ	20
Εικόνα 8: Ισχαιμικό εγκεφαλικό: Θρομβωτικού τύπου και Εμβολικού τύπου	21
Εικόνα 9: Παροδικό Ισχαιμικό Εγκεφαλικό επεισόδιο	22

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο Ηνωμένο βασίλειο κάθε 3.5 λεπτά κάποιος παθαίνει εγκεφαλικό επεισόδιο. Ένας στους τέσσερις από αυτούς καταλήγει μέσα σε ένα χρόνο και οι μισοί από τους επιζώντες θα έχουν μία μόνιμη αναπηρία (Wilkinson, 2020). Μια από τις απώτερες επιπλοκές μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί η εμφάνιση της κόπωσης σε ποσοστό 85%,(Cumming et al 2016) και με το 40% των επιζώντων εγκεφαλικού να την κατατάσσουν μεταξύ των πιο σοβαρών συμπτωμάτων τους, υπογραμμίζοντας τη διάχυτη φύση της, (Ingles et al 1999).

Οι επιπτώσεις της PSF επιδρούν στη συνολική ποιότητα ζωής, την ικανότητα εργασίας και τον κίνδυνο θνησιμότητας (Ingles et al 1999). Επιπλέον, σχετίζεται με την εμφάνιση διαταραχών στις γνωστικές λειτουργίες, όπως είναι οι αναγνωστικές δυσκολίες και η δυσκολία τους να παραμείνουν ξύπνιοι κατά τη διάρκεια της ανάγνωσης (Flinn et al 2010). Η εμπειρία των ατόμων με PSF ενισχύεται περαιτέρω μέσω της προσπάθειάς τους να προσαρμοστούν στους νέους περιορισμούς. Συγκεκριμένα, οι περισσότεροι δεν είναι προετοιμασμένοι για την αίσθηση απώλειας ελέγχου που τους επέβαλε η PSF με αποτέλεσμα ο αρχικός τρόπος αντιμετώπισής της είναι να αγνοηθεί η παρουσία της. Εν τέλει, όμως, οι ασθενείς αποδέχτηκαν την κατάσταση και διαμόρφωσαν την καθημερινότητά τους με τις νέες συνθήκες (Duncan 2012; Kirkevold 2012). Ακολούθως, η κόπωση μετά το εγκεφαλικό επηρεάζει και την ψυχική υγεία του ασθενή και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής του. Το 25%-74% των επιζώντων μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο εμφανίζουν συνεχιζόμενες ψυχολογικές συννοσηρότητες (Gillespie 2015; Galligan 2016; Kapoor 2017), οι οποίες περιλαμβάνουν συμπτώματα στρες στο 68% των ασθενών, άγχους στο 52,9% των ασθενών και κατάθλιψης στο 74,5% των ασθενών (Galligan 2016; Almhdawi 2021).

Όσον αφορά τους βιοδείκτες, ο όρος προέρχεται από την ένωση των λέξεων «βιολογικός δείκτης» και περιγράφει αντικειμενικές ενδείξεις ιατρικής κατάστασης που μπορούν να μετρηθούν με ακρίβεια και αναπαραγώγιμα (Strimbu et al 2010). Το National Institutes of Health Definitions Biomarkers Working Group έθεσε το 1998 σαν βιοδείκτη «ένα χαρακτηριστικό που μετράται αντικειμενικά και αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών, ή φαρμακολογικών αποκρίσεων σε μία θεραπευτική παρέμβαση (Biomarkers Definition Working Group, 2001). Αντίστοιχα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας σε συνεργασία με τα Ηνωμένα Έθνη και τη Διεθνή Οργάνωση Εργασίας, βιοδείκτης είναι «κάθε ουσία, δομή ή διαδικασία που μπορεί να μετρηθεί στο σώμα ή στα προϊόντα του και να επηρεάσει ή να προβλέψει τη συχνότητα εμφάνισης της έκβασης ή της νόσου» (WHO, 2001). Είναι σημαντικό να διαφοροποιηθεί η έννοια του «βιοδείκτη» από το «ιατρικό σύμπτωμα». καθώς αποτελούν δύο διαφορετικές

έννοιες (Pooter et al 2023). Σκοπός λοιπόν της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης είναι η ανάδειξη της επίπτωσης που έχει η κόπωση που εμφανίζεται μετά από ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στα διάφορα συστήματα του οργανισμού και δευτερευόντως η ανάδειξη πιθανών βιοδεικτών για την έγκαιρη διάγνωσή της.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Ανατομία και αιμάτωση ΚΝΣ

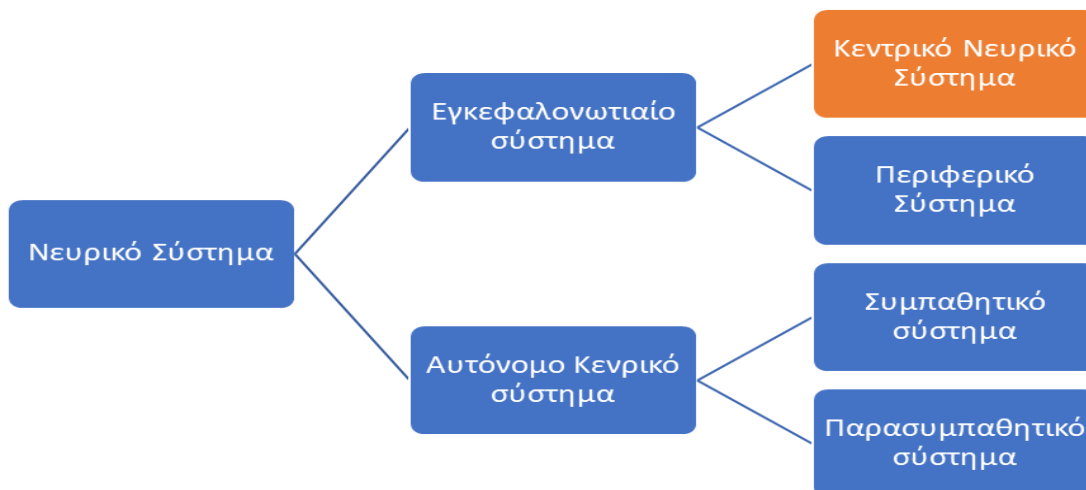
1.1: Εισαγωγή

Το Νευρικό σύστημα (ΝΣ) έχει ως κύριο ιστό τον νευρικό ιστό και είναι υπεύθυνο για την ρύθμιση των λειτουργιών των οργάνων, των μυών και των αδένων ανάλογα με τις μεταβολές του εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος. Ειδικότερα, οι εντολές (κινητικές και αισθητικές διεγέρσεις) από και προς του «κέντρου μεσολάβησης» γίνονται μέσω του περιφερικού νευρικού συστήματος ενώ η συσχέτιση και η αποθήκευση των πληροφοριών πραγματοποιείται από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η ικανότητα αποθήκευσης αισθητηριακών πληροφοριών στον άνθρωπο συνδέεται με τις ανώτερες λειτουργίες που συνιστούν την προσωπικότητα όπως η μνήμη, η γνώση, η αυτογνωσία και η μάθηση. Τέλος το Νευρικό σύστημα ελέγχει και την ψυχική λειτουργία.

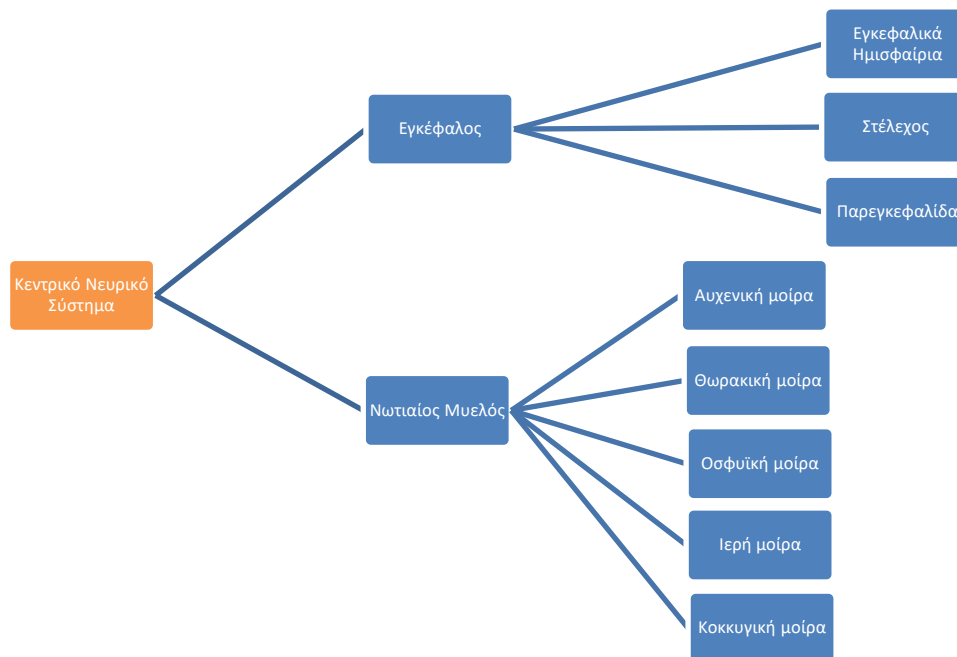
Όσον αφορά την οργάνωση, το Νευρικό σύστημα χωρίζεται δομικά λειτουργικά και ανατομικά σε δύο τμήματα. Δομικά, το ΝΣ χωρίζεται σε νευρικά κύτταρα και νευρογλοία. Τα νευρικά κύτταρα ή νευρώνες είναι η στοιχειώδης δομική και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος με κύριο ρόλο την πρόσληψη, αγωγή και μεταβίβαση των νευρικών ώσεων. Η νευρογλοία αντίστοιχα παρόλο που δεν λαμβάνει μέρος στη διαδικασία της πληροφορίας είναι εξίσου σημαντική αφού συμβάλλει στην στήριξη, απομόνωση και θρέψη των νευρικών κυττάρων. Στο ΚΝΣ παρατηρούνται τρεις διαφορετικές δομές: 1) η φαιά ουσία ή φλοιός που αποτελείται από νευρικά κύτταρα, 2) οι πυρήνες που αποτελούν μάζες νευρικών κυττάρων με όμοιες ανατομικές και λειτουργικές συνδέσεις, 3) η λευκή ουσία, η οποία αποτελείται από νευρικές αποφυάδες και νευρογλοία.

Λειτουργικά, το νευρικό σύστημα διαιρείται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, το οποίο αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό όπου επιτελείται η συσχέτιση και ολοκλήρωση των νευρικών πληροφοριών και στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα που αποτελείται από τα εγκεφαλικά και νωτιαία νεύρα και τα νευρικά γάγγλια. Στενά συνδεδεμένο με το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα είναι το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, οι νευρώνες του οποίου ελέγχουν σπλαχνικές λειτουργίες και ομοιοστατικούς μηχανισμούς και υποδιαιρείται στο Συμπαθητικό (που εξυπηρετεί την ανταπόκριση του σώματος και την

ετοιμότητά του σε αυξημένες απαιτήσεις) και στο Παρασυμπαθητικό (που έχει ως ρόλο την εξοικονόμηση και αποθήκευση της ενέργειάς του.



Σχήμα 1: Λειτουργική και Ανατομική διαίρεση του Νευρικού Συστήματος (Johnson E. 2012, p.49-53)



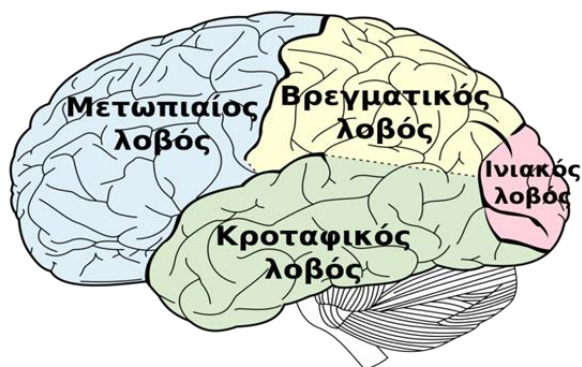
Σχήμα 2: Ανατομική διαίρεση του Κεντρικού νευρικού Συστήματος (Johnson E. 2012 p.49-53)

1.2: Ανατομία εγκεφάλου

Η ανατομία του εγκεφάλου μπορεί να χωριστεί σε τρία μέρη, τα ημισφαίρια, την παρεγκεφαλίδα και το στέλεχος

Τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό του εγκεφάλου και χωρίζονται σε αριστερό και δεξί. Το αριστερό ημισφαίριο είναι υπεύθυνο για την ομιλία, την κατανόηση, την αριθμητική, τη γραφή και τον έλεγχο της δεξιάς πλευράς του σώματος. Αντίστοιχα το δεξί ημισφαίριο ελέγχει την δημιουργικότητα, τις καλλιτεχνικές δεξιότητες

και την αριστερή πλευρά του σώματος. Η επικοινωνία μεταξύ των ημισφαιρίων επιτυγχάνεται μέσω μίας δέσμης ινών που ονομάζεται μεσολόβιο. Επιπλέον τα δυο ημισφαίρια χωρίζονται σε 5 λοβούς τον μετωπιαίο, τον βρεγματικό, τον κροταφικό, τον ινιακό.



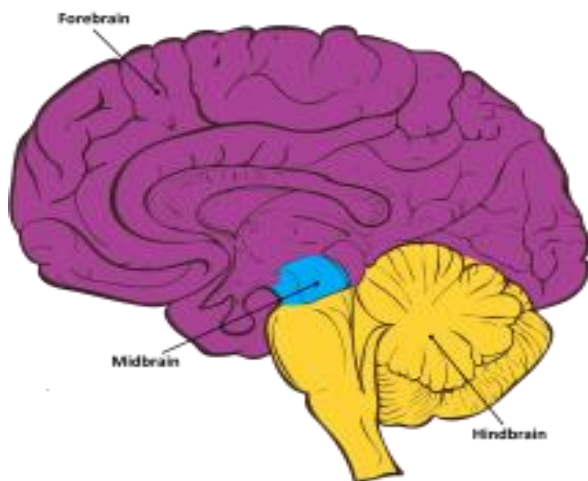
Εικόνα 1: Ανατομία εγκεφάλου: Λοβοί (Pediatric Neurosurgery 2019)

Ο μετωπιαίος λοβός είναι ο μεγαλύτερος από τους πέντε, βρίσκεται στο εμπρόσθιο μέρος του εγκεφάλου και παίζει σημαντικό ρόλο στην επιτέλεση ανώτερων γνωστικών λειτουργιών όπως ο συλλογισμός, η λήψη αποφάσεων, η επίλυση προβλημάτων και ο προγραμματισμός. Στεγάζει επίσης τον κινητικό φλοιό, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την εκούσια κίνηση των μυών. Ο μετωπιαίος λοβός εμπλέκεται στην προσωπικότητα, την κοινωνική συμπεριφορά και τις πτυχές της γλωσσικής επεξεργασίας.

Ο βρεγματικός λοβός βρίσκεται στην κορυφή του εγκεφάλου πίσω από τον μετωπιαίο λοβό. Επεξεργάζεται αισθητηριακές πληροφορίες από το σώμα, συμπεριλαμβανομένης της αφής, της θερμοκρασίας και του πόνου. Σχετίζεται με τη χωρική επίγνωση, την στερεογνωσία να αντιληφθούμε αντικείμενα και τον προσανατολισμό στον χώρο να περιηγηθούμε στο περιβάλλον μας. Επιπλέον ρυθμίζει την προσοχή και στον αριθμητικό συλλογισμό.

Ο κροταφικός λοβός βρίσκεται στα πλάγια του εγκεφάλου, ένας για κάθε πλευρά, κάτω από τον βρεγματικό και το μετωπιαίο λοβό. Είναι κυρίως υπεύθυνος για την ακουστική επεξεργασία, την κατανόηση της γλώσσας και το σχηματισμό μνήμης. Περιέχει τον πρωτεύοντα ακουστικό φλοιό, ο οποίος λαμβάνει και επεξεργάζεται ηχητικές πληροφορίες από τα αυτιά. Ο κροταφικός λοβός εμπλέκεται επίσης στην αναγνώριση προσώπων και αντικειμένων και παίζει ρόλο στη ρύθμιση των συναισθημάτων

Ο ινιακός λοβός βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του εγκεφάλου. Είναι κυρίως υπεύθυνος για την επεξεργασία οπτικών πληροφοριών που λαμβάνονται από τα μάτια. Στεγάζει τον πρωτεύοντα οπτικό φλοιό, ο οποίος ερμηνεύει και δίνει νόημα στα οπτικά ερεθίσματα. Ο ινιακός λοβός ρυθμίζει την αναγνώριση σχημάτων, χρωμάτων και αντικειμένων και την αντίληψη του κόσμου μέσω της όρασης.

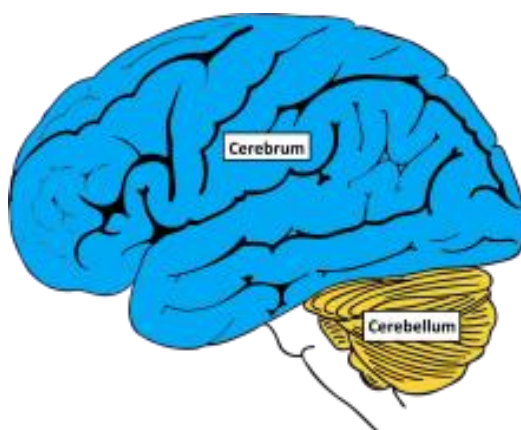


Εικόνα 2: Ανατομία εγκεφάλου: Προσθιος εγκεφαλος (forebrain), Μεσεγκέφαλος (Midbrain), Οπίσθιος εγκεφαλος (Hindbrain), (NINDS 2023)

Κάτω από τον τελεγκέφαλο/ πρόσθιο εγκεφαλο βρίσκεται ο διεγκέφαλος, ο οποίος περιλαμβάνει δομές όπως ο θάλαμος, ο υποθάλαμος και η υπόφυση. Ο θάλαμος λειτουργεί ως σταθμός αναμετάδοσης αισθητηριακών πληροφοριών, μεταδίδοντας σήματα από τα αισθητήρια όργανα στις κατάλληλες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού. Παίζει επίσης ρόλο στη ρύθμιση της συνείδησης, της προσοχής και του ύπνου.

Ο οπίσθιος εγκεφαλος, ή ρομβενκέφαλος, είναι το οπίσθιο τμήμα του εγκεφάλου και αποτελείται από τη γέφυρα, τον προμήκη μυελό και την παρεγκεφαλίδα. Ο οπίσθιος εγκεφαλος ελέγχει ζωτικές λειτουργίες όπως η αναπνοή, ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση. Η γέφυρα λειτουργεί ως γέφυρα που συνδέει τον εγκεφαλικό φλοιό και την παρεγκεφαλίδα. Συμμετέχει στη μετάδοση σημάτων μεταξύ διαφορετικών τμημάτων του εγκεφάλου και βοηθά στο συντονισμό ορισμένων κινήσεων.

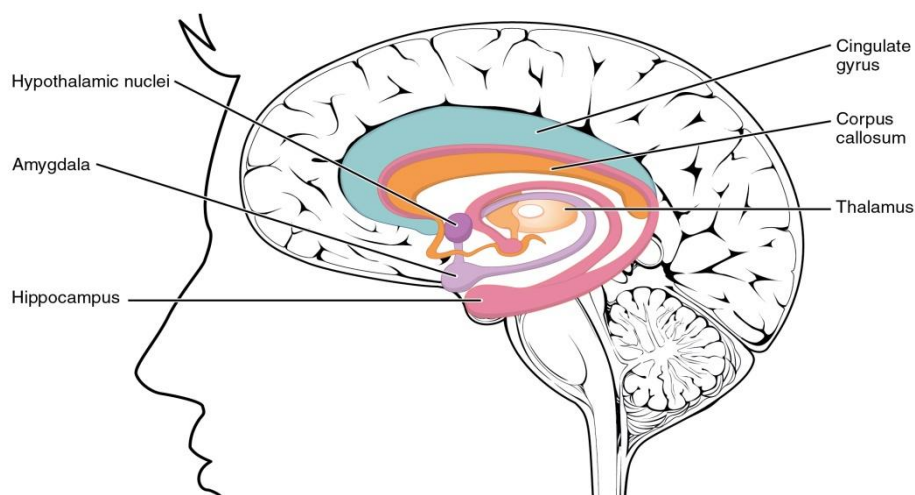
Ο προμήκης μυελός βρίσκεται ακριβώς πάνω από το νωτιαίο μυελό και ελέγχει βασικές λειτουργίες όπως η αναπνοή, ο καρδιακός ρυθμός και η πέψη. Χρησιμεύει ως μονοπάτι για αισθητήρια και κινητικά σήματα που ταξιδεύουν μεταξύ του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού.



Εικόνα 3: Ανατομία εγκεφάλου: Τελεγκέφαλος/Εγκέφαλος (cerebrum) & Παρεγκεφαλίδα (cerebellum) (NINDS 2023)

Η παρεγκεφαλίδα, που συχνά αναφέρεται ως «μικρός εγκέφαλος», βρίσκεται στο πίσω μέρος του εγκεφαλικού στελέχους, πίσω από τη γέφυρα. Παίζει κρίσιμο ρόλο στον συντονισμό των εκούσιων μυϊκών κινήσεων, της ισορροπίας, της στάσης του σώματος και της κινητικής μάθησης. Η παρεγκεφαλίδα λαμβάνει ερεθίσματα από διάφορα αισθητήρια συστήματα, συμπεριλαμβανομένου του εσωτερικού αυτιού, για να βοηθήσει στη διατήρηση της ισορροπίας και του συντονισμού.

Εκτός από τις κύριες δομές που αναφέρθηκαν παραπάνω, υπάρχουν και άλλες σημαντικές περιοχές μέσα στον εγκέφαλο που συμβάλλουν στη συνολική λειτουργικότητά του. Το μεταιχμιακό σύστημα, για παράδειγμα, είναι μια συλλογή δομών που εμπλέκονται στη ρύθμιση των συναισθημάτων, στο σχηματισμό μνήμης και στα βασικά ένστικτα. Περιλαμβάνει την αμυγδαλή, τον ιππόκαμπο, τον υποθάλαμο και μέρη του θαλάμου.



Εικόνα 4: Ανατομία εγκεφάλου: μεταιχμιακό σύστημα (OpenStax College - Anatomy & Physiology, 2023)

Η αμυγδαλή παίζει ζωτικό ρόλο στην επεξεργασία των συναισθημάτων, ιδιαίτερα του φόβου και της επιθετικότητας. Βοηθά στην κωδικοποίηση των συναισθηματικών αναμνήσεων και συμβάλλει στη ρύθμιση των συναισθηματικών αντιδράσεων.

Ο ιππόκαμπος είναι απαραίτητος για το σχηματισμό και την ανάκτηση αναμνήσεων. Παίζει καθοριστικό ρόλο στη μάθηση και στη χωρική πλοήγηση. Η βλάβη στον ιππόκαμπο μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες της μνήμης.

Ο υποθάλαμος, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, εμπλέκεται στη ρύθμιση διαφόρων σωματικών λειτουργιών και συμπεριφορών. Ελέγχει την απελευθέρωση ορμονών και παίζει ρόλο στην απόκριση στο στρες, τη σεξουαλική συμπεριφορά και τη ρύθμιση της όρεξης.

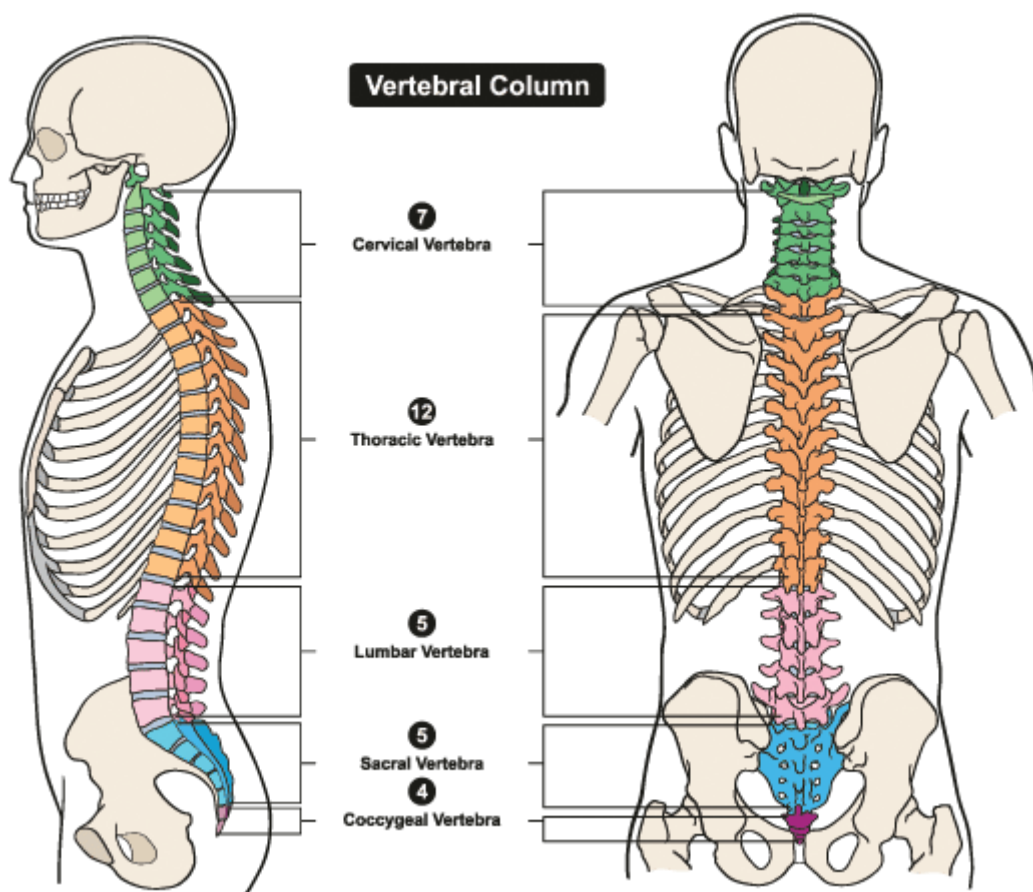
Ο θάλαμος, εκτός από τη λειτουργία αναμετάδοσης, παίζει επίσης ρόλο στη ρύθμιση της συνείδησης, της προσοχής και των κύκλων ύπνου-αφύπνισης. Λειτουργεί ως φίλτρο, επιτρέποντας μόνο σχετικές αισθητηριακές πληροφορίες να φτάσουν στον εγκεφαλικό φλοιό. (Johnson E. 2012 p.47-276; Pediatric Neurosurgery 2019; National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 2023; Moore 2016 p.968-987; ConFit 2023; Fisch, A. 2009 p.246-326 & p.344-362)

Ανατομία Σπονδυλικής στήλης – Νωτιαίου μυελού:

Η σπονδυλική στήλη αποτελείται από μεμονωμένα οστά που ονομάζονται σπόνδυλοι, τα οποία στοιβάζονται το ένα πάνω στο άλλο. Αυτοί οι σπόνδυλοι κατηγοριοποιούνται σε διάφορες περιοχές:

- **Αυχενική μοίρα:** Αυτό είναι το ανώτερο τμήμα της σπονδυλικής στήλης, που περιλαμβάνει επτά αυχενικούς σπόνδυλους (A1-A7) που αποτελούν τον λαιμό.
- **Θωρακική μοίρα:** Κάτω από την αυχενική μοίρα, υπάρχουν δώδεκα θωρακικοί σπόνδυλοι (Θ1-Θ12) που αντιστοιχούν στην άνω και στη μέση περιοχή της πλάτης.
- **Οσφυϊκή μοίρα:** Η οσφυϊκή μοίρα περιέχει πέντε οσφυϊκούς σπονδύλους (O1-O5) που βρίσκονται στο κάτω μέρος της πλάτης.
- **Ιερή μοίρα:** Η ιερή μοίρα αποτελείται από τους συγχωνευμένους ιερούς σπονδύλους (συνήθως πέντε) που σχηματίζουν το ιερό οστό, ένα τριγωνικό οστό στη βάση της σπονδυλικής στήλης.
- **Περιοχή κόκκυγα:** Η περιοχή του κόκκυγα περιέχει τον κόκκυγα, γνωστό και ως ουραίο οστό, ο οποίος αποτελείται από τυπικά τέσσερις συγχωνευμένους σπονδύλους κόκκυγα.

Η σπονδυλική στήλη έχει πολλές σημαντικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας του νωτιαίου μυελού, της υποστήριξης του βάρους του κεφαλιού και του σώματος και επιτρέπει διάφορους βαθμούς κίνησης και ευελιξίας.



Εικόνα 5: Ανατομία Σπονδυλικής στήλης (SpineInfo 2023)

Ανατομία Νωτιαίου μυελού (NM)

Ο νωτιαίος μυελός είναι ένα ζωτικό μέρος του κεντρικού νευρικού συστήματος, που εκτείνεται από το εγκεφαλικό στέλεχος έως την οσφυϊκή περιοχή της σπονδυλικής στήλης. Παίζει καθοριστικό ρόλο στη μετάδοση αισθητηριακών και κινητικών σημάτων μεταξύ του εγκεφάλου και του υπόλοιπου σώματος. Ακολουθεί μια σύντομη επισκόπηση της ανατομίας του νωτιαίου μυελού:

Φαία ουσία: Το εσωτερικό του νωτιαίου μυελού περιέχει φαία ουσία, η οποία αποτελείται από σώματα νευρικών κυττάρων, δενδρίτες και συνάψεις. Η φαία ουσία χωρίζεται σε τρεις περιοχές:

- **Ραχιαία κέρατα:** Βρίσκονται προς το πίσω μέρος του νωτιαίου μυελού, αυτά τα κέρατα λαμβάνουν αισθητηριακές πληροφορίες από το περιφερικό νευρικό σύστημα.
- **Πλευρικά κέρατα** (που υπάρχουν στο θωρακικό και στο άνω οσφυϊκό τμήμα): Αυτά τα κέρατα περιέχουν αυτόνομους νευρώνες που ρυθμίζουν ακούσιες λειτουργίες όπως ο καρδιακός ρυθμός και η πέψη.

- **Κοιλιακά κέρατα:** Τοποθετημένα προς τα εμπρός, αυτά τα κέρατα περιέχουν κινητικούς νευρώνες που στέλνουν σήματα στους μύες, επιτρέποντας την εκούσια κίνηση.

Λευκή ουσία: Γύρω από τη φαιά ουσία υπάρχει λευκή ουσία, η οποία περιέχει δέσμες μυελινωμένων νευρικών ινών που ονομάζονται οδοί. Αυτές οι οδοί μεταδίδουν σήματα μεταξύ διαφορετικών τμημάτων του νωτιαίου μυελού και μεταξύ του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου. Η λευκή ουσία κατηγοριοποιείται σε τρεις στήλες:

- **Ραχιαίες στήλες:** Μεταφέρουν αισθητηριακές πληροφορίες (π.χ. αφή, πίεση, δόνηση) από το σώμα στον εγκέφαλο.
- **Πλάγιες στήλες:** Περιέχουν τόσο τις αισθητήριες όσο και τις κινητικές οδούς, συμπεριλαμβανομένης της φλοιονωτιαίας οδού που είναι υπεύθυνη για την εκούσια κίνηση.
- **Κοιλιακές στήλες:** Περιέχουν επίσης αισθητικές και κινητικές οδούς, μαζί με καθοδικές οδούς που ελέγχουν τις ακούσιες λειτουργίες.

Νωτιαία νεύρα: Από το νωτιαίο μυελό αναδύονται ζεύγη νωτιαίων νεύρων (31 ζεύγη συνολικά), τα οποία είναι υπεύθυνα για τη μετάδοση αισθητηριακών και κινητικών σημάτων μεταξύ του νωτιαίου μυελού και διαφόρων μερών του σώματος. Κάθε νωτιαίο νεύρο έχει μια ραχιαία ρίζα που φέρει αισθητήριες ίνες και μια κοιλιακή ρίζα που μεταφέρει κινητικές ίνες.

Μήνιγγες: Ο νωτιαίος μυελός, όπως και ο εγκέφαλος προστατεύονται από τρία στρώματα μηνίγγων, τα οποία είναι μεμβράνες συνδετικού ιστού:

- **Σκληρά μήνιγγα:** Το σκληρό εξωτερικό στρώμα που περιβάλλει και υποστηρίζει τον νωτιαίο μυελό.
- **Αραχνοειδής μήνιγγα:** Το μεσαίο στρώμα, το οποίο είναι λεπτότερο και πιο ευαίσθητο. Είναι φτιαγμένη από ελαστικό υλικό. Ο χώρος μεταξύ αυτής και της σκληράς μήνιγγας ονομάζεται υποσκληρίδιος χώρος.
- **Χοριοειδής μήνιγγα:** Το εν τω βάθει στρώμα που προσφύεται απευθείας στον νωτιαίο μυελό και αντίστοιχα στον εγκέφαλο, παρέχοντας τους τροφή. Ο χώρος ανάμεσα σε αυτή και την αραχνοειδή μήνιγγα ονομάζεται υπαραχνοειδής χώρος.

Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY): Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό το οποίο κυκλοφορεί στον υπαραχνοειδή χώρο του εγκεφάλου και στο σπονδυλικό κανάλι. Κύριοι ρόλοι του είναι η προστασία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού από εξωτερικά χτυπήματα, η απομάκρυνση απορριμμάτων και η μεταφορά θρεπτικών συστατικών και μορίων σηματοδότησης. Επιπλέον, το ENY βοηθά στη διατήρηση της σταθερής πίεσης στο εσωτερικό του κρανίου. Οποιαδήποτε διαταραχή στην παραγωγή, κυκλοφορία ή απορρόφηση του ENY μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά νευρολογικά προβλήματα.

Τμήματα και περιοχές: Ο νωτιαίος μυελός χωρίζεται σε τμήματα, καθένα από τα οποία σχετίζεται με ένα ζευγάρι νωτιαίων νεύρων. Αυτά τα τμήματα ομαδοποιούνται περαιτέρω σε διαφορετικές περιοχές: αυχενική, θωρακική, οσφυϊκή, ιερή και κόκκυγος.
(Johnson E. 2012 p.47-406; Fisch, A. 2009 p.102-108; Larsen D. 2017 p.3-18)

1.4: Αιμάτωση ΚΝΣ

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), είναι ένα σύστημα με υψηλή μεταβολική δραστηριότητα που απαιτεί συνεχή παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Η παροχή αίματος στο ΚΝΣ είναι ζωτικής σημασίας για την καλή λειτουργία του και τροφοδοτείται από ένα πολύπλοκο δίκτυο αιμοφόρων αγγείων.

Η παροχή αίματος στο ΚΝΣ παρέχεται κυρίως από δύο κύρια ζεύγη αρτηριών: τις έσω καρωτιδικές αρτηρίες και τις σπονδυλικές αρτηρίες. Οι εσωτερικές καρωτιδικές αρτηρίες προέρχονται από τις κοινές καρωτιδικές αρτηρίες στο λαιμό και εισέρχονται στο κρανίο μέσω των καρωτιδικών καναλιών. Παρέχουν αίμα στο πρόσθιο και μεσαίο τμήμα του εγκεφάλου. Οι σπονδυλικές αρτηρίες προέρχονται από τις υποκλείδιες αρτηρίες στον αυχένα, ανεβαίνουν μέσω των εγκάρσιων τρημάτων των αυχενικών σπονδύλων και ενώνονται μεταξύ τους στη βάση του κρανίου για να σχηματίσουν τη βασική αρτηρία. Η βασική αρτηρία παρέχει αίμα στο οπίσθιο τμήμα του εγκεφάλου.

Οι εσωτερικές καρωτιδικές αρτηρίες δημιουργούν αρκετούς σημαντικούς κλάδους που παρέχουν αίμα σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Ένας από τους πιο κρίσιμους κλάδους είναι η μέση εγκεφαλική αρτηρία (ΜΕΑ), η οποία παρέχει αίμα σε μεγάλα τμήματα των πλευρικών εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Η ΜΕΑ είναι υπεύθυνη για την παροχή αίματος σε περιοχές που εμπλέκονται στον κινητικό έλεγχο, την αίσθηση και την επεξεργασία της γλώσσας. Ένας άλλος σημαντικός κλάδος είναι η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ΠΕΑ), η οποία τροφοδοτεί με αίμα τα μεσαία τμήματα των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, συμπεριλαμβανομένων των μετωπιαίων λοβών. Η ΠΕΑ διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στον κινητικό συντονισμό, τη λήψη αποφάσεων και τις υψηλότερες γνωστικές λειτουργίες.

Οι σπονδυλικές αρτηρίες, καθώς ανεβαίνουν μέσω του λαιμού, εκπέμπουν μικρότερους κλάδους γνωστούς ως οπίσθιες κάτω παρεγκεφαλιδικές αρτηρίες (ΟΚΠΑ). Οι ΟΚΠΑ παρέχουν αίμα στο κατώτερο τμήμα της παρεγκεφαλίδας, το οποίο εμπλέκεται στον κινητικό συντονισμό και την ισορροπία.

Στη βάση του εγκεφάλου, οι σπονδυλικές αρτηρίες ενώνονται για να σχηματίσουν τη βασική αρτηρία. Η βασική αρτηρία δημιουργεί αρκετούς κλάδους που παρέχουν αίμα σε διάφορες περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους και της παρεγκεφαλίδας. Ένας σημαντικός

κλάδος είναι η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (ΟΕΑ), η οποία παρέχει αίμα στο οπίσθιο τμήμα των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, συμπεριλαμβανομένων των ινιακών λοβών που είναι υπεύθυνοι για την οπτική επεξεργασία.

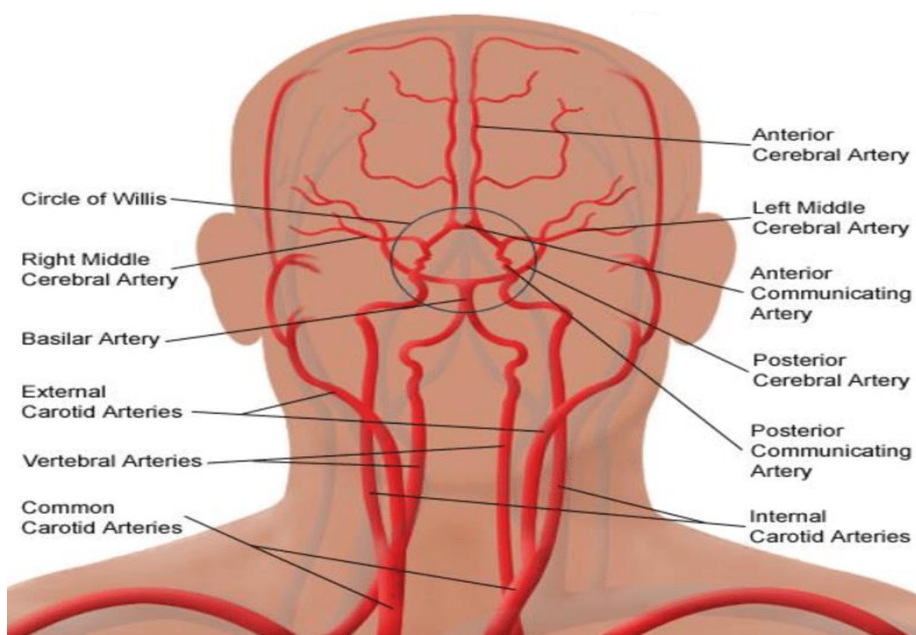
Τα αιμοφόρα αγγεία μέσα στον εγκέφαλο σχηματίζουν μια μοναδική διάταξη που ονομάζεται κύκλος του Willis, ο οποίος λειτουργεί ως παράπλευρο κυκλοφορικό σύστημα. Ο κύκλος του Willis είναι ένα κυκλικό δίκτυο αρτηριών που συνδέει τις κύριες αρτηρίες που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο. Βοηθά στη διατήρηση της παροχής αίματος ακόμη και αν υπάρχει απόφραξη ή στένωση μιας από τις αρτηρίες. Ο κύκλος του Willis περιλαμβάνει τις πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες, τις οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες, τις έσω καρωτιδικές αρτηρίες και τη βασική αρτηρία. Αυτή η διάταξη διασφαλίζει ότι το αίμα μπορεί να φτάσει σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου ακόμη και με την παρουσία αγγειακών αποφράξεων.

Εκτός από τις αρτηρίες, το ΚΝΣ έχει επίσης ένα περίπλοκο δίκτυο φλεβών που αποστραγγίζουν το αποξυγονωμένο αίμα από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Το φλεβικό σύστημα του ΚΝΣ περιλαμβάνει επιφανειακές φλέβες και εν τω βάθει φλέβες. Οι επιφανειακές φλέβες βρίσκονται στην επιφάνεια του εγκεφάλου και σχηματίζουν ένα δίκτυο γνωστό ως φλοιώδεις φλέβες (cortical veins). Αυτές οι φλέβες παροχετεύονται στους φλεβικούς κόλπους της σκληράς μήνιγγας, οι οποίοι είναι χώροι μεταξύ των στρωμάτων της σκληράς μήνιγγας - το σκληρό εξωτερικό κάλυμμα του εγκεφάλου. Οι σκληροί φλεβικοί κόλποι τελικά παροχετεύονται στις εσωτερικές σφαγιτιδικές φλέβες του λαιμού.

Οι εν τω βάθει φλέβες του εγκεφάλου διέρχονται στην εγκεφαλική ουσία και αποστραγγίζουν το αίμα από τις εν τω βάθει δομές. Περιλαμβάνουν τη μεγάλη εγκεφαλική φλέβα του Γαληνού, η οποία παροχετεύει τις εν τω βάθει δομές του εγκεφάλου, και τις εν τω βάθει φλέβες, οι οποίες παροχετεύουν τα βασικά γάγγλια και άλλες βαθιές περιοχές. Οι εν τω βάθει φλέβες ενώνονται τελικά με τους σκληρούς φλεβικούς κόλπους ή παροχετεύονται απευθείας στις εσωτερικές εγκεφαλικές φλέβες.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός, ένας από τους αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς του ΚΝΣ. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ένας μηχανισμός που προστατεύει το εσωτερικό του εγκεφαλικού παρεγχύματος από οποιαδήποτε μεταβολή του εσωτερικού του περιβάλλοντος. Ειδικότερα, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ένα εξειδικευμένο σύστημα στενών συνδέσεων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων που επενδύουν τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου. Λειτουργεί ως επιλεκτικός φραγμός, ρυθμίζοντας τη διέλευση ουσιών μεταξύ της κυκλοφορίας του αίματος και του εγκεφαλικού ιστού. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός εμποδίζει πολλές δυνητικά επιβλαβείς ουσίες να εισέλθουν στον εγκέφαλο, αλλά περιορίζει επίσης την είσοδο ορισμένων θεραπευτικών

φαρμάκων, θέτοντας προκλήσεις για τη χορήγηση φαρμάκων στο ΚΝΣ. (Johnson E. 2012 p275-288; Fisch A. 2009 p.327-343; Baehr M. 2009 p.419-438)



Εικόνα 6: Αιμάτωση εγκεφάλου (Mamo 2015)

Με τη σειρά του ο νωτιαίος μυελός δέχεται αιμάτωση από ένα αναστομωτικό δίκτυο αρτηριών στην επιφάνειά του. Οι τρεις κύριες επιμήκεις αρτηρίες είναι η πρόσθια νωτιαία αρτηρία (ΠΝΑ) και οι δυο οπισθοπλάγιες νωτιαίες αρτηρίες (ΟΝΑ). Η ΠΝΑ αιματώνει το κοιλιακό τμήμα της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού μέσω των αυλακοσυνδεσμικών αρτηριών και τα πρόσθια κέρατα, την πλάγια νωτιαιοθλαμική οδό και μέρος της πυραμιδικής οδού. Αντίστοιχα οι ΟΝΑ αιματώνουν τις οπίσθιες δέσμες, τις οπίσθιες ρίζες και τα οπίσθια κέρατα. (Baehr M. 2009 p. 439)

Κεφάλαιο 2: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας «Ως Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) ορίζεται η αιφνίδια αναπτυσσόμενη κλινική σημειολογία εστιακής διαταραχής της εγκεφαλικής λειτουργίας, αγγειακής αιτιολογίας που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες» (Physiopedia 2023). Το ΑΕΕ αποτελεί την 2^η αιτία θανάτου παγκοσμίως, με τον ετήσιο αριθμό θυμάτων να φτάνει τα 5 εκατομμύρια (World Health Organisation 2021). Συνολικά 1 στους 4 ανθρώπους άνω των 25 (World stroke organization 2023) μπορεί να υποστεί τουλάχιστον ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στην πορεία της ζωής του με τον αριθμό των ασθενών να φτάνει τους 15 εκατομμύρια ετησίως. Εκτός από τα μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας το ΑΕΕ συνδέεται και με μεγάλο ποσοστό αναπηρίας αφού αποτελεί την 3^η

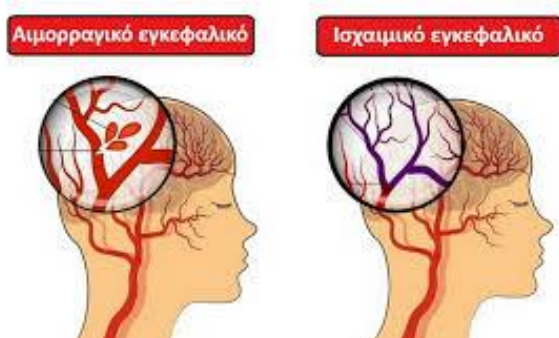
αιτίας αναπηρίας παγκοσμίως, αφήνοντας σχεδόν το 50% των επιζώντων με χρόνια αναπηρία. (World Health Organisation 2021; Donkor ES. 2018; Larsen 2017 p.195)

Οι πιθανότητες ανάπτυξης ΑΕΕ αυξάνονται με την ηλικία όμως το 60% των ΑΕΕ παρατηρούνται σε ασθενείς κάτω των 70 ετών και το 16% σε ασθενείς κάτω των 50 ετών (World stroke organization 2023).

Όσον αφορά τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της Ελλάδας, σύμφωνα με τις εισαγωγές στα νοσοκομεία οι ασθενείς με ΑΕΕ αναφέρονται πως είναι 211 ανά 100.000 από τους οποίους οι περισσότεροι είναι άνω των 65 και οριακά περισσότεροι είναι άνδρες. (Καραβαρίτης 2022)

2.1: Κατηγορίες και Παθοφυσιολογία

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) χωρίζονται σε δύο μεγάλες βασικές κατηγορίες, τα ισχαιμικά και τα αιμορραγικά. (American Stroke Association, 2023)



Εικόνα 7: Είδη ΑΕΕ (Κραβαρίτης 2022)

Το 80-85% των ΑΕΕ αποτελούν τα ισχαιμικά εγκεφαλικά. Προκαλούνται από τη διακοπή παροχής αίματος σε κάποια περιοχή του εγκεφάλου, η οποία οφείλεται σε απόφραξη μεγάλων αγγείων προς τον εγκέφαλο ή μικρών αγγείων εντός αυτού. Η ισχαιμία μπορεί να προκληθεί λόγω απόφραξης αγγείου από απομακρυσμένη αιτία (έμβολο), λόγω ενδοκράνιας αθηροσκλήρωσης, νόσου διατρηαίνουσας αρτηρίας, θρόμβωσης, αθηρωμάτωσης, λιποϋαλίνωσης, αμυλοειδωσης, φλεγμονής και στένωσης είτε κακής διαμόρφωσης των αγγείων. Διαταραχή της αιμάτωσης του εγκεφάλου μπορεί να συμβεί λόγω αύξησης της γλοιότητας του αίματος. Εντός δευτερολέπτων ως λεπτών, ο καταρράκτης της ισχαιμίας δημιουργεί μια περιοχή με μη αναστρέψιμη ισχαιμία και μια περιβάλλουσα περιοχή κρίσιμης ισχαιμίας (penumbra). Αποτέλεσμα αυτών είναι η διαταραχή της λειτουργίας ή ακόμη και ο θάνατος των εγκεφαλικών κυττάρων. Σε κυτταρικό επίπεδο, οι νευρώνες του εγκεφάλου δεν μπορούν να λειτουργήσουν σωστά όταν η αιματική παροχή είναι μικρότερη των 18ml/100mg/min έτσι επέρχεται ο ισχαιμικός καταρράκτης που πυροδοτείται εντός δευτερολέπτων από τη διακοπή παροχής γλυκόζης ή O₂ στους νευρώνες.

Τα ισχαιμικά χωρίζονται περαιτέρω σε εμβολικά, κενοδοπιώδη και θρομβωτικά. Τα εμβολικά αποτελούν το 20% των ισχαιμικών εγκεφαλικών και οφείλονται σε παθολογίες της καρδιάς ή των αρτηριών. Ειδικότερα, έχουν αιφνίδια έναρξη και συμβαίνουν εξαιτίας θρόμβων που σχηματίζονται στην περιφέρεια του σώματος και καταλήγουν στον εγκέφαλο μέσω των αρτηριών.

Το 60% των ισχαιμικών εγκεφαλικών αποτελούν τα θρομβωτικά κατά τα οποία η απόφραξη της παροχής αίματος στον εγκέφαλο γίνεται λόγω δημιουργίας θρόμβου σε μία στενωμένη αρτηρία. Τα θρομβωτικά εγκεφαλικά συμβαίνουν κατά το 70% σε μεγάλα αγγεία και κατά 30% σε μικρά. Η αιτιολογία σχετίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες με την απόσπαση αθηρωματικών πλακών, ενώ σε νεότερες ηλικίες αφορά διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού.

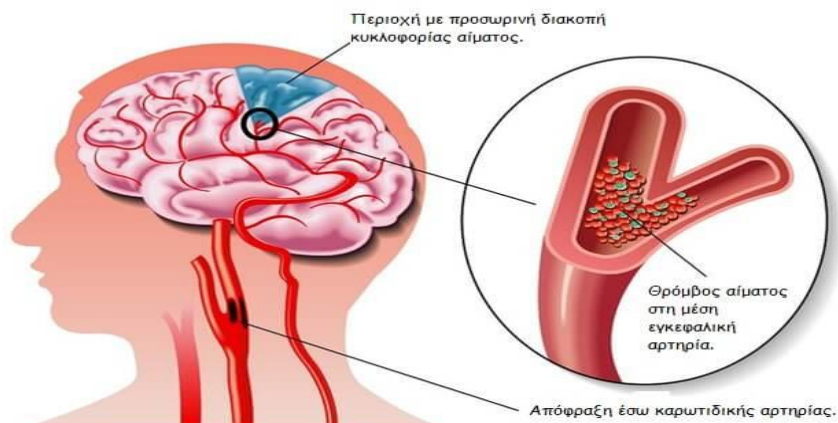


Εικόνα 8: Ισχαιμικό εγκεφαλικό: Θρομβωτικού τύπου και Εμβολικού τύπου (Καραβαρίτης 2022)

Το υπόλοιπο 20% των ισχαιμικών εγκεφαλικών αποτελούν τα κενοδοπιώδη. Οφείλονται στον αποκλεισμό των διαπιτραινόντων αγγείων του εξαγώνου του Willis, της βασικής αρτηρίας, της σπονδυλικής αρτηρίας και κλάδων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Χαρακτηρίζονται, επιπλέον, από αμιγές κινητικό και αισθητικό έλλειμμα.

Τέλος στα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια υπάγονται και τα Παροδικά Ισχαιμικά Επεισόδια (ΠΙΕ) τα οποία είναι θρομβωτικού τύπου και δεν διαρκούν πάνω από 24 ώρες με το 80% των οποίων να υποχωρούν σε 30-120 λεπτά. Το 50-75% των ΠΙΕ είναι απόρροια ιστορικού θρομβωτικής ή εξωκρανιακής καρωτιδικής αιτίας.

ΠΑΡΟΔΙΚΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ



Εικόνα 9: Παροδικό Ισχαιμικό Εγκεφαλικό επεισόδιο (Καραβαρίτης 2022)

Το 15-20% των ΑΕΕ αποτελούν τα αιμορραγικά εγκεφαλικά. Προκαλείται από αιμορραγία ενδοεγκεφαλικά ή στον υπαραχνοειδή χώρο. Τα αίτιά του σχετίζονται με ρήξη ανευρύσματος, ή δυσπλασία αγγείου εγκεφάλου ή ρήξη μικρών αγγείων εντός του εγκεφάλου. Ειδικότερα, η ρήξη μίας αρτηρίας επί της επιφάνειας του εγκεφάλου προκαλεί την υπαραχνοειδής αιμορραγία (ΥΑ). Η συχνότερη αιτία ΥΑ είναι η ρήξη ανευρύσματος ενώ μόνο το 5% των ΥΑ προκαλούνται από αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες. Η υπέρταση είναι η κύρια αιτία αντίστοιχα για την ενδοεγκεφαλική ή ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία.

(Larsen D. 2017 p.195-196; Καραβαρίτης 2022; Martin S. 2015 p.341-342)

2.3: Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για ΑΕΕ σχετίζονται με το ιατρικό ιστορικό του ασθενή, τον τρόπο ζωής του. Συνηθέστεροι παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι ακόλουθοι:

- Καρδιακή νόσος (υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, συγγενείς καρδιοπάθειες [συστολική>160mmHg διαστολική>95mmHg])
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Υψηλή χοληστερόλη
- Παχυσαρκία
- Αθηροσκλήρωση
- Κατάχρηση ουσιών (κάπνισμα, αλκοόλ, κοκαΐνη)
- Ύπαρξη ενός παρόμοιου επεισοδίου στο παρελθόν, είτε για τον ίδιο τον ασθενή, είτε για έναν από τους γονείς του
- Ύπαρξη παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου (transient ischemic attack)
- Ύπαρξη καρδιακών συμβαμάτων (πχ. εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή)

- Ηλικία (<55)
- Καθιστική ζωή
- Θεραπεία με οιστρογόνα / αντισυλληπτικά
- Θρομβοφιλία και άλλες παθήσεις που σχετίζονται με την πήξη του αίματος
- Νόσοι του κολλαγόνου
- Φλεγμονές των αρτηριών και των βαλβίδων της καρδιάς

(Neurocenter 2023; Larsen 2017 p.197)

2.4: Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα ενός ασθενή που υφίσταται ΑΕΕ εξαρτάται από το είδος τους εγκεφαλικού, από την εστία του εγκεφαλικού και από την ταχύτητα αντιμετώπισης. Αρχικά είναι πολύ σημαντικό να αναφερθούν τα σημάδια αναγνώρισης ενός ΑΕΕ, ο προτεινόμενος τρόπος είναι με τη χρήση της F.A.S.T. τα γράμματα της οποίας αντιστοιχούν σε:

F: face drooping, «πέσιμο» του προσώπου, παρατηρείται πτώση του ενός ημιπροσώπου

A: arm weakness, αδυναμία χεριού, παρατηρείται μούδιασμα ή αδυναμία σε ένα από τα δύο χέρια

S: speech difficulty, δυσκολία στην ομιλία

T: time to call, ώρα να καλέσετε βοήθεια

Ανάλογα με την περιοχή, την έκταση και τον αιτία του ΑΕΕ η κλινική εικόνα του ασθενή είναι διαφορετική. Αναλυτικότερα:

- **Βλάβη στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία:** απάθεια ή απώλεια αυθορμητισμού, κινητική και αισθητική δυσλειτουργία του κάτω άκρου της αντίθετης πλευράς, ακράτεια ούρων, απραξία βάδισης, αντανάκλαστικό σύλληψης, δυσπραξία – alien hand,
- **Βλάβη στην μέση εγκεφαλική αρτηρία:** ημιπάρεση της αντίθετης πλευράς (επιβάρυνση άνω > κάτω άκρο), απραξία, αφασία εκπομπής, απώλεια αισθητικότητας από την αντίθετη πλευρά, σύνδρομο παραμέλησης της αντίθετης πλευράς, απώλεια αισθητικής αναγνώρισης αμφοτερόπλευρα, κάτω ή άνω τεταρτοκυκλική ανοψία, ομώνυμη ημιανοψία, αντιληπτική αφασία
- **Βλάβη στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία:** αντίθετη ημιανοψία ή τεταρτοκυκλική ανοψία, φλοϊκή τύφλωση, οπτική αγνωσία- αγραφία, προσωπαγνωσία – αδυναμία αναγνώρισης προσώπων, απώλεια μνήμης, απώλεια αισθητικότητας στην αντίθετη

πλευρά, οφθαλμοπληγία: σύστοιχη παρέκκλιση βλέμματος προς τα κάτω και έξω, διπλωπία, απουσία προσαρμογής

- **Βλάβη Βασικής αρτηρίας:** θάνατος, απώλεια συνείδησης – κώμα, πάρεση της γλώσσας, απώλεια της αίσθησης της γεύσης, διαταραχή της κατάποσης, απώλεια της φωνής, μυδρίαση (σύστοιχη/ αμφοτερόπλευρη) ή πάρεση των μυών του προσώπου και απώλεια της αισθητικότητας (σύστοιχη/ αμφοτερόπλευρη), πάρεση οριζόντιου βλέμματος, στροφή του οφθαλμού προς τα έσω, ημιπάρεση ή απώλεια αισθητικότητας της αντίθετης πλευράς, σύστοιχη/ αμφοτερόπλευρη αταξία, ίλιγγος, νυσταγμός, Locken in syndrome, θετικό Babinsky αμφοτερόπλευρα, διαταραχή επιπέδου συνείδησης
- **Βλάβη στην πρόσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία:** ίλιγγος, νυσταγμός, ναυτία, πτώσεις προς την πλευρά της βλάβης, σύστοιχες εμβοές και κώφωση, σύστοιχη απώλεια αισθητικότητας στο πρόσωπο, σύστοιχη πάρεση των μασητικών μυών,
- **Βλάβη στην οπίσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία:** σύστοιχη αταξία σκέλους και βάδισης, ίλιγγος, νυσταγμός, ναυτία, δυσφαγία, δυσφωνία, σύστοιχη βλεφαρόπτωση, μύση και ανιδρωσία, σύστοιχη απώλεια της αισθητικότητας του προσώπου, απώλεια αίσθησης πόνου και θερμοκρασίας στα άκρα της αντίθετης πλευράς
- **Βλάβη στην άνω παρεγκεφαλιδική αρτηρία:** ίλιγγος, ναυτία, έμετοι, δυσαρθρία, δυσμετρία, οπτικοκινητικός νυσταγμός, απώλεια αισθητικότητας αντίθετης πλευράς, πάρεση της αντίθετης πλευράς
- **Βλάβη στο στέλεχος:** διαταραχή αισθητικότητας και κινητικότητας σε όλα τα άκρα, χιαστή συνδρομή, διαταραχή συζυγούς στροφής βλέμματος, νυσταγμός, αταξία, δυσαρθρία, δυσφαγία

(Martin S. 2015 p.344-345; Larsen D. 2017 p197-208; Καραβαρίτης 2022)

Κεφάλαιο 3: Χρόνια Κόπωση

3.1: Ορισμός

Ο όρος χρόνια κόπωση έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα, καθώς έχει επηρεάσει την καθημερινότητα των ασθενών και αποτελεί μια σημαντική απώτερη επιπλοκή μετά το ΑΕΕ. Αρχικά, ως χρόνια κόπωση ορίστηκε η παρατεταμένης διάρκειας κούραση και η εξασθένηση, σχετίζεται με έλλειψη ενδιαφέροντος ή ανεπαρκή κίνητρα, κακή σωματική δραστηριότητα και ποιότητα ζωής και δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με την ξεκούραση (Glader 2002; De Groot MH 2003; Staub 2001; Jason 2010; Lynch 2007). Επίσης, σύμφωνα

με τους Naess et al (2005) η κόπωση ορίστηκε ως η «συντριπτική αίσθηση κούρασης, εξάντλησης, έλλειψης ενέργειας ή δυσκολιών στη διατήρηση συνήθων ενεργειών» (Naess et al 2005). Σύμφωνα με τις πιο σύγχρονες εκδοχές, ως χρόνια κόπωση ορίζεται το σύνδρομο κατά το οποίο το άτομο έχει ένα συνεχές αίσθημα κούρασης που διαρκεί τουλάχιστον 6 μήνες και δεν βελτιώνεται με την ξεκούραση ούτε μπορεί να εξηγηθεί από την παρουσία άλλης νόσου. Η συμπτωματολογία και η ένταση του συνδρόμου διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Εκτός του αισθήματος κόπωσης μπορούν να παρατηρηθούν κι άλλα συμπτώματα όπως έντονη εξάντληση μετά από σωματική ή νοητική δραστηριότητα, προβλήματα μνήμης και επεξεργασίας πληροφοριών, αίσθημα ζάλης μετά από αλλαγή θέσης από καθιστή σε όρθια, μυϊκός πόνος και μη αποτελεσματικός ύπνος. (Klimas 2012; MayoClinic 2023)

Επιδημιολογικά η κόπωση μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο κυμαίνεται στο 25-85% (Cumming et al 2016) και επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση και την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού, (Glader et al 2002) αφού σύμφωνα και με την έρευνα των Ingles et al (1999) το 40% των ασθενών ανέφεραν πως η κόπωση μετά το εγκεφαλικό ήταν από τις πιο σοβαρές συνέπειες (Ingles et al 1999).

3.2: Αιτίες – Εκλυτικοί παράγοντες

Όταν η κόπωση σχετίζεται με τη νόσο μπορεί να σχετίζεται άμεσα με τους μηχανισμούς της νόσου τότε ονομάζεται πρωτοπαθής κόπωση ή μπορεί να είναι δευτερογενής σε μη ειδικούς για τη νόσο παράγοντες. Δεν έχουν βρεθεί ακόμη τα ακριβή αίτια της χρόνιας κόπωσης όμως υπάρχουν κάποιοι βασικοί προδιαθεσικοί παράγοντες. Η γενετική προδιάθεση, οι μολύνσεις, τα σωματικά ή ψυχικά τραύματα, το στρες και τα μεταβολικά προβλήματα με την χρήση της ενέργειας από το σώμα είναι μερικοί από αυτούς. Επιπλέον η κόπωση παρατηρείται συχνά σε άτομα με νευρολογικές ασθένειες όπως πολλαπλή σκλήρυνση, μεταπολιομυελίτιδα, εγκεφαλικό και μυαλγική εγκεφαλομυελίτιδα. (Rosenthal 2007; Chaudhuri 2004)

Η κατανόηση των αιτιοπαθολογικών παραγόντων που πυροδοτούν την κόπωση μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί αντικείμενο μελέτης εξαιτίας των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της (Kutlubaev et al 2012). Μία υπόθεση είναι ότι η βαρύτητα της νευρολογικής βλάβης μετά το εγκεφαλικό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της κόπωσης (Chen et al 2018). Αντίστοιχα οι η έκταση της βλάβης στον εγκεφαλικό ιστό, που έχει ως αποτέλεσμα νευροφυσιολογικές αλλαγές, έχει προταθεί ως πιθανή αιτία. Με το ίδιο σκεπτικό, η θέση του εγκεφαλικού εμφράκτου, ιδιαίτερα στα βασικά γάγγλια έχει προταθεί ως πιθανός παράγοντας. Οι Kutlubaev et al σε μεταγενέστερη έρευνα έδειξαν πως εγκεφαλικά επεισόδια με εστία τα βασικά γάγγλια έχουν

αναλογία πιθανοτήτων 1:2 για την ανάπτυξη PSF (Kutlubaev et al 2013). Η περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των νευρικών οδών και της διαταραχής που προκαλείται από το εγκεφαλικό θα μπορούσε να συμβάλλει στη συντριπτική αίσθηση κούρασης που βιώνουν οι ασθενείς (Kurpuswamy et al 2015).

Εκτός των νευρολογικών παραγόντων, οι διαταραχές του ύπνου πιθανολογούνται ότι επιδεινώνουν την κόπωση μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Aarnes et al 2019). Ομοίως, ο πόνος, οι συννοσηρότητες και η χρήση φαρμάκων μπορούν να συμβάλλουν στην συνολική επιβάρυνση της κόπωσης που συχνά βιώνουν τα άτομα μετά το εγκεφαλικό (Duncan et al 2012).

Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι το φύλο φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό, με τις γυναίκες να είναι πιο ευάλωτες σε αυτήν Yang et al (2021). Πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί όπως είναι οι ορμονικές ή φυσιολογικές διαφορές θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην ανάπτυξη της PSF, γεγονός όμως που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για να επιβεβαιωθεί. (Cumming et al 2018)

Όσον αφορά την κόπωση μετά το εγκεφαλικό (PSF), στην μελέτη των Zhang et al (2021) βρέθηκε πως τα επίπεδα σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης, σε αντίθεση με αυτά της ντοπαμίνης, συχετίστηκαν αρνητικά με την βαρύτητα της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό γεγονός που υποδεικνύει πως μη φυσιολογικά κυκλώματα νευροδιαβιβαστών μονοαμίνης εμπλέκονται μηχανισμό παθογένεσης της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό. Γίνεται λοιπόν μία υπόθεση για την παθογένεια της PSF κατά την οποία υπαίτιες είναι οι φθορές που δημιουργεί το εγκεφαλικό στις νευρικές οδούς του μη κυρίαρχου ημισφαιρίου, ειδικά τις νευρικές οδούς που σχετίζονται με τον μετωπιαίο λοβό. Αυτές οι φθορές οδηγούν σε μείωση νευροδιαβιβαστών όπως της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης γεγονός που οδηγεί σε PSF (Zhang et al 2021). Σε αντίστοιχο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Naess et al (2012) αφού βρήκαν πως το ισχαιμικό εγκεφαλικό μπορεί να προκαλέσει κάποια βλάβη στον εγκεφαλικό ιστό και να οδηγήσει σε κόπωση μετά το εγκεφαλικό σε ορισμένους ασθενείς (Naess et al 2012). Οι Choi-Kwon et al (2017) βρήκαν σε μελέτη που έγινε σε κορεάτες ασθενείς πως η PSF σχετίζεται με γενετικούς πολυμορφισμούς εντός του γονιδίου MAO-A στις γυναίκες ασθενείς. (Choi-Kwon et al 2017).

Επίσης οι Yang et al (2021) έδειξαν πως υπάρχει στενή σχέση μεταξύ των επιπέδων κυστανίνης C (Cys-C) στο αίμα ασθενών μετά από Υπερτασική Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία (HICH). Ο μηχανισμός παθοφυσιολογίας της PSF που σχετίζεται με την Cys-C έχει ως εξής: Αρχικά η Cys-C εμπλέκεται στην διαδικασία της αθηροσκλήρωσης (Zeng 2015 ; Xu 2017). Κατά την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος,

μέσω της ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μία μεγάλη ποσότητα Cys-C στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Τέλος, ως αναστολέας των πρωτεασών κυστεΐνης, η υψηλή συγκέντρωση Cys-C σπάει την ισορροπία των πρωτεολυτικών και αντιπρωτεολυτικών δραστηριοτήτων με αποτέλεσμα να επηρεαστεί η διαδικασία αναδιαμόρφωσης των αγγειακών τοιχωμάτων (Liu et al 2004). Συμπληρωματικά, βρέθηκε πως προγνωστικοί δείκτες της PSF μπορούν να είναι και η υψηλή γλυκόζη στον ορό οξείας φάσης (acute phase serum high glucose) η υψηλή ιντερλευκίνη-1β και η χαμηλή ιντερλευκίνη-9, υποδηλώνοντας ότι η PSF μπορεί να συμβεί μέσω μιας σχετικής προφλεγμονώδους απόκρισης. Αυτά τα νέα ευρήματα υποστηρίζουν τη νέα θεωρία κυτοκινών για την PSF (Ormstad et al 2011). Η Cys-C θα μπορούσε να επηρεάσει τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων και τα θραύσματά της μπορεί επίσης να επηρεάσουν τις φαγοκυτταρικές και χημειοτακτικές λειτουργίες των κοκκιοκυττάρων και να συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία (Hanrieder et al 2009). Αυτός μπορεί να είναι ένας από τους λόγους για αυξημένα επίπεδα ορού Cys-C σε ασθενείς με PSF (Yang et al 2021).

Η σαρκοπενία πριν το εγκεφαλικό σχετίζεται άμεσα με την PSF στο πρώιμο στάδιο και έμμεσα με την PSF μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Μία πιθανή εξήγηση για αυτό το φαινόμενο είναι πως η μειωμένη μυϊκή μάζα μπορεί να προκαλέσει αίσθημα κόπωσης, γενικής αδυναμίας και έλλειψης ενέργειας τα οποία μπορούν να οδηγήσουν στην κόπωση (Neefjes 2013 ; Wang 2020). Η PSF στο οξύ στάδιο σχετίστηκε με υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα αξιολόγησης της σαρκοπενίας (SARC-F) πριν το εξιτήριο αλλά όχι με την σαρκοπενία μετά το εξιτήριο. Παρόλα αυτά, η κόπωση στο οξύ στάδιο είχε σημαντική επιρροή στην σαρκοπενία μετά το εξιτήριο. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την άμεση συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας SARC-F πριν το εγκεφαλικό και της PSF στο οξύ στάδιο. Επιπλέον, η κόπωση και η χαμηλή φυσική δραστηριότητα διήρκεσαν ακόμη και 1 μήνα μετά το εξιτήριο γεγονός που εν τέλει οδηγεί στην μείωση της φυσικής και νοητικής λειτουργικότητας του ασθενή που με τη σειρά του προκαλεί απώλεια μυών ή σαρκοπενία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να εξετασθεί η σχέση μεταξύ σαρκοπενίας και PSF. (Su et al 2021)

3.4: Κλίμακες αξιολόγησης της κόπωσης

Η μέτρηση της κόπωσης γίνεται είτε μέσω υποκειμενικής είτε μέσω αντικειμενικής αξιολόγησης και περιλαμβάνει σωματική και πνευματική κόπωση, μειωμένο κίνητρο για δραστηριότητες. Η σοβαρότητα και το εύρος της κόπωσης είναι απαραίτητο να είναι γνωστές από τους φορείς υγειονομικής περίθαλψης αφού η κόπωση αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την αποκατάσταση του ασθενή. Η διαφορική διάγνωση της

κόπωσης περιλαμβάνει την εξέταση του τρόπου ζωής, της φυσικής και σωματικής κατάστασης, της ύπαρξης ψυχικών διαταραχών και παρενεργειών της θεραπείας. Με σκοπό τη καλύτερη αντιμετώπιση της κατάστασης του ασθενούς εκτός από μία υποκειμενική αξιολόγηση μέσω μιας συνέντευξης χρησιμοποιούνται και αντικειμενικές κλίμακες αξιολόγησης, οι οποίες αναγράφονται παρακάτω. (Klimes et al 2012)

- **Fatigue Severity scale (FSS):** Μία κλίμακα 9 στοιχείων η οποία μετρά τη βαρύτητα της κόπωσης και την επιρροή της στην ποιότητα της ζωής του ασθενή ο οποίος μπορεί να πάσχει από ποικίλες ασθένειες. Δημιουργήθηκε αρχικά για άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση ή συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο (Krupp et al 1989). Οι απαντήσεις μπορούν να βαθμολογηθούν σε μία κλίμακα 7 πόντων όπου 1= διαφωνώ απόλυτα και 7= συμφωνώ απόλυτα, όσο υψηλότερο το αποτέλεσμα τόσο πιο σοβαρή είναι η κόπωση. Είναι απλό στην κατανόηση και συνολικά παίρνει 8 λεπτά για να απαντηθεί. (Rossi et al 2017)
- **Fatigue Assessment Scale (FAS):** Μία αυτοσυμπληρούμενη κλίμακα 10 σημείων η οποία αξιολογεί τα συμπτώματα της χρόνιας κόπωσης. Μετρά και τις σωματικές και τις νοητικές πτυχές της κόπωσης για να είναι πιο ολοκληρωμένο το τελικό αποτέλεσμα. Η τελική βαθμολογία κυμαίνεται από 10-50, όσο υψηλότερο το σκορ τόσο σοβαρότερη η κόπωση (Michielsen et al 2003). Βαθμολογία πάνω των 22 σηματοδοτεί την ύπαρξη κόπωσης (De Vries et al 2004), γενικότερα, βαθμολογία κάτω του 22 είναι φυσιολογική, 22-35 σηματοδοτεί ήπια έως μέτρια κόπωσης και οτιδήποτε πάνω των 35 σχετίζεται με σοβαρή κόπωση (Hendricks et al 2018).
- **Fatigue Impact Scale (FIS):** Δημιουργήθηκε για την αξιολόγηση της κόπωσης ως σύμπτωμα κάποια άλλης χρόνιας ασθένειας. Αποτελείται από 40 σημεία και αξιολογεί την επιρροή της κόπωσης σε διάφορους τομείς της καθημερινότητας του ατόμου όπως: γνωστική λειτουργικότητα, σωματική λειτουργία και ψυχοκοινωνική λειτουργία (Fisk et al 1994). Η κλίμακα βαθμολογείται από το 0 (κανένα πρόβλημα) έως το 4 (πολύ μεγάλο πρόβλημα) με τη μέγιστη βαθμολογία που μπορεί να έχει κάποιος να είναι το 160, η συμπλήρωσή της δεν διαρκεί 5-10 λεπτά. Οι Fisk και Doble χρησιμοποίησαν αναλύσεις Rasch ώστε να μειώσουν τα στοιχεία της κλίμακας από τα 40 σε μόνο 8 δημιουργώντας την Daily Fatigue impact scale (D-FIS) (Fisk et al 2002).
- **Modified Fatigue Impact Scale (MFIS):** Η δοθείσα κλίμακα αποτελεί μία συντομότερη έκδοση της FIS η οποία περιλαμβάνει 21 σημεία (αντί για 40), αξιολογεί αντίστοιχα την κόπωση σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις και προτιμάται σε περιπτώσεις όπου η εκτενέστερη έκδοση δεν μπορεί να ολοκληρωθεί. (Kos et al 2005)

- **Multi-Dimensional Fatigue Inventory MFI-20**: Μία κλίμακα 20 σημείων όπου μετρά την κόπωση. Καλύπτει του τομείς της γενικής κόπωσης, της σωματικής κόπωσης, της νοητικής κόπωσης, της μειωμένης δραστηριότητας και της μειωμένου κινήτρου. (Smets et al 1995)
- **Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ)**: Κλίμακα για την αξιολόγηση της κούρασης σε ασθένειες που προκαλούν κόπωση. Αρχικά η κλίμακα αποτελούνταν από 14 σημεία, πλέον όμως χρησιμοποιείται η νέα εκδοχή της η οποία έχει μόνο 11. Οι πρώτες 7 ερωτήσεις μετράνε την σωματική κόπωση και οι άλλες τρεις την νοητική κόπωση. (Chalder et al 1993) Η δοθείσα κλίμακα έχει δεχτεί κάποιες αρνητικές κριτικές λόγω της μειωμένης ευαισθησίας και εξειδίκευσής της (Friedberg 2002; Jason 1997; McDonagh 2014) και επειδή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επαναξιολόγηση των ασθενών αφού όσοι πάσχουν από χρόνια κόπωση βαθμολογούνται με την υψηλότερη βαθμολογία. (Kindlon et al 2019)
- **Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF)**: Μία κλίμακα 16 ερωτήσεων για την αξιολόγηση της κόπωσης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα όμως χρησιμοποιείται και σε άλλες χρόνιες παθήσεις όπου εμφανίζουν ως σύμπτωμα την κόπωση. Έχει 5 διαστάσεις: βαθμός επιρροής, βαρύτητα, σύγχυση, επιρροή στις δραστηριότητες της καθημερινότητας και χρονική περίοδος και η συμπλήρωσή του διαρκεί περίπου 10 λεπτά. Η κλίμακα κυμαίνεται από το 1 έως το 10. (Mortazavi et al 2019)
- **Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F)**: Μία κλίμακα 13 στοιχείων που μετρά την αυτοαναφερόμενη κόπωση και την επιρροή της στην καθημερινότητα του ασθενή. Δημιουργήθηκε στα μέσα της δεκαετίας του '90 για ασθενείς που πάσχουν από αναιμία και καρκίνο. Πλέον χρησιμοποιείται για πολλές χρόνιες ασθένειες που εμφανίζουν ως σύμπτωμα την κόπωση με μεγάλη επιτυχία και αξιοπιστία. (FACIT 2021)

(Hewlett et al 2011)

- **Checklist Individual Strength questionnaire (CIS)**: Ένα ερωτηματολόγιο 20 σημείων όπου που καταγράφει 4 τομείς της κόπωσης συμπεριλαμβανομένου της υποκειμενικής εμπειρίας της κόπωσης, της μείωσης των κινήτρων, της μείωσης της δραστηριότητας και της μείωσης της συγκέντρωσης. (NINDS 2020)
- **Neurological Fatigue Index - Stroke (NFI - S)**: ένα ερωτηματολόγιο 10 σημείων που δημιουργήθηκε για την μέτρηση της κόπωσης σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Σύμφωνα με τους Mills et al (2012) μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την

μέτρησης της σωματικής και νοητικής κόπωσης σε ασθενείς μετά το εγκεφαλικό (Mills et al 2012)

- **Profile of Mood States - Fatigue (POMS-F)**: Αποτελεί υποκλίμακα της POMS (μία κλίμακα 65 ερωτήσεων με θέμα τη διάθεση) και χρησιμοποιείται για να μπορέσει ο ασθενείς να περιγράψει την διάθεσή του την περασμένη εβδομάδα. Οι ερωτήσεις μπορούν να απαντηθούν μέσω μίας κλίμακας 5 σημείων που κυμαίνεται από το «καθόλου» έως το «υπερβολικά». (Shahid et al 2011)

Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία

4.1 Μεθοδολογία

Για την μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus και ανευρέθηκαν μελέτες από το 2014 έως το 2023. Η αναζήτηση έγινε σε δύο χρόνους. Στην αρχική αναζήτηση στην PubMed με τις λέξεις κλειδιά «post stroke fatigue» δεν εμφανίστηκε κανένα αποτέλεσμα, γι αυτό το λόγο έγινε μια πιο εξειδικευμένη αναζήτηση με τη χρήση του Mesh. Ο καινούριος συνδυασμός λέξεων κλειδιών είχε ως εξής: ("Fatigue"[Mesh] OR "Muscle Fatigue"[Mesh] OR "Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh]) AND ("Stroke"[Mesh] OR "Hemorrhagic Stroke"[Mesh] OR "Embolic Stroke"[Mesh] OR "Thrombotic Stroke"[Mesh] OR "Ischemic Stroke"[Mesh]). Σε δεύτερο χρόνο έγινε αναζήτηση στην Scopus με τη φράση post stroke fatigue και τους ίδιους χρονικούς περιορισμούς (2014-2023).

Κριτήρια Επιλεξιμότητας

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με το μοντέλο PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcome and Study design and type).

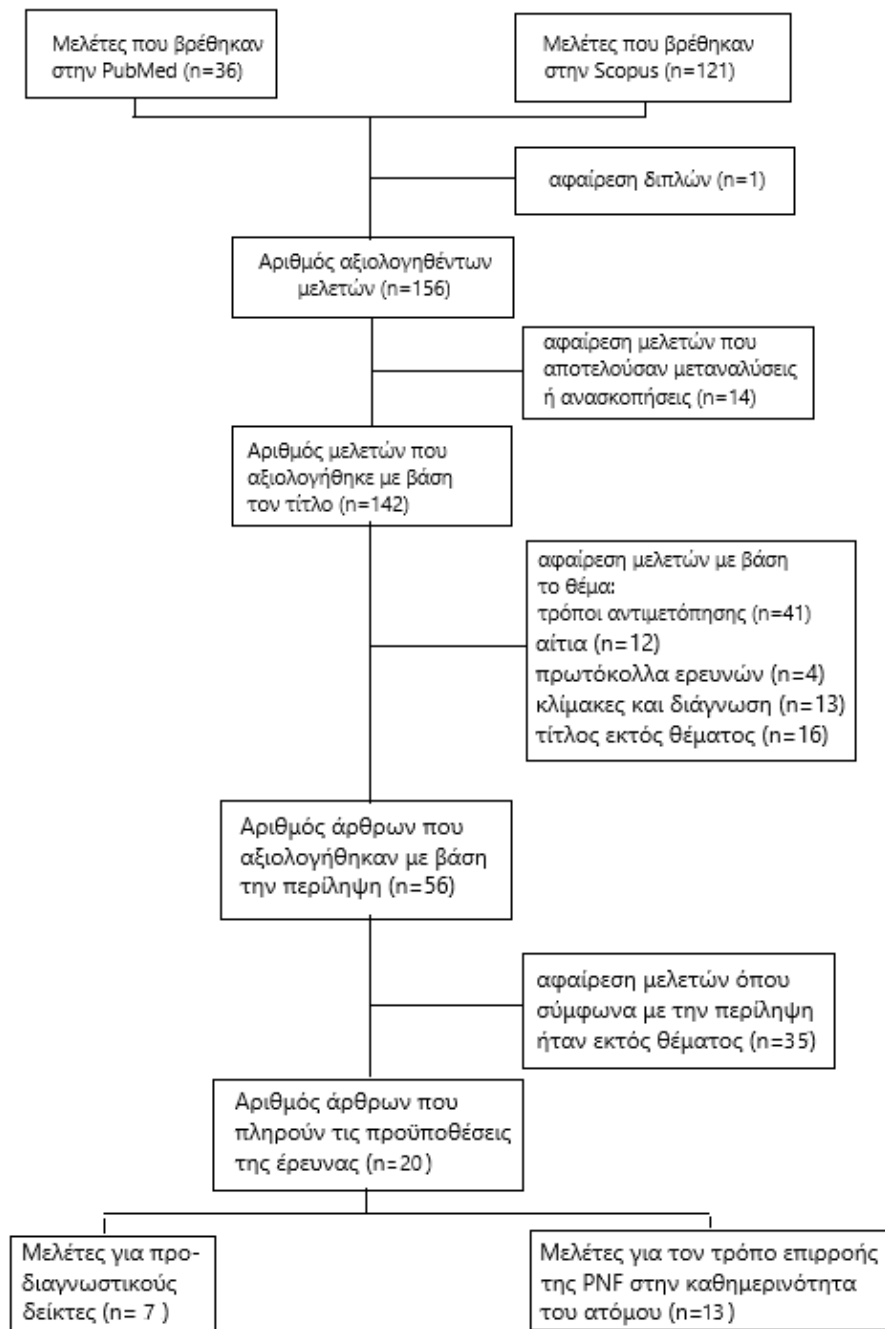
1. Πληθυσμός (Population ή Patient): Ασθενείς μετά από ΑΕΕ, με εμφάνιση συμπτωμάτων χρόνιας κόπωσης, άνω των 18 ετών και ανεξαρτήτως φύλου.
2. Παρεμβάσεις (Interventions):
 - Επιπτώσεις χρόνιας κόπωσης μετά από ΑΕΕ.
 - Βιοδείκτες ανίχνευσης χρόνιας κόπωσης.
3. Comparison: Θα έπρεπε να περιλαμβάνουν και μια ομάδα ελέγχου.
4. Εκβάσεις (Outcomes):
 - Επίδραση της κόπωσης στα διάφορα συστήματα.
 - Ανίχνευση βιολογικών δεικτών στα βιολογικά υγρά για την έγκαιρη διάγνωση της χρόνιας κόπωσης.

5. Σχεδιασμός μελέτης (Study design): Οι μελέτες που εντάχθηκαν ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα και ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

4.2 Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν συνολικά 157 άρθρα.. Ύστερα από αφαίρεση των κοινών άρθρων (n=1), απέμειναν συνολικά 156 άρθρα. Απ' τα άρθρα αυτά αφαιρέθηκαν 41 άρθρα που πραγματεύονταν τρόπους αντιμετώπισης της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό, 14 άρθρα που αποτελούσαν ανασκοπήσεις και οι μεταanalύσεις, 12 άρθρα που αφορούσαν τις αιτίες εμφάνισής της, 4 που αφορούσαν πρωτόκολλα ερευνών, 13 μελέτες στις οποίες διερευνούσαν κλίμακες αξιολόγησης και διάγνωσης της PSF, και 16 άρθρα που δεν αφορούσαν με κάποιο τρόπο την κόπωση μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, αφήνοντας έτσι 56 άρθρα για περαιτέρω αξιολόγηση. Από την αξιολόγηση των περιλήψεων αφαιρέθηκαν 35 άρθρα μη σχετιζόμενα με το αντικείμενο μελέτης της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, αφήνοντας έτσι 20 άρθρα τα οποία και εντάχθηκαν στη μελέτη. Οι μελέτες που συγκεντρώθηκαν και πληρούσαν τις προϋποθέσεις χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες, η μία περιλαμβάνει μελέτες που παρουσιάζουν πιθανούς προγνωστικούς δείκτες της PSF (n=7) και η δεύτερη απαρτίζεται από έρευνες που περιγράφουν την επιρροή της PSF στην καθημερινότητα των ατόμων άμεσα ή μετά από κάποιο χρονικό διάστημα (n=13).

Διάγραμμα ροής PRISMA



(Page et al 2021)

Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα

1^{ος} Περιγραφικός Πίνακας: Επίδραση της χρόνιας κόπωσης σε ασθενείς μετά

από ΑΕΕ

Μελέτη	Τύπος Μελέτης	N	Παρέμβαση	Εργαλεία Αξιολόγησης	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Sibbritt et al 2022	CS	576	Αξιολόγηση PSF	MFIS-5	Στους 12 μήνες ↑ πτώσεις στο 37.2% , + 10.4% Σοβαρή PSF Κόπωση = Πτώση (p<0.001) (AOR = 1.10; 95% CI 1.05, 1.15; p < 0.001)	Η βαρύτητα και ο φαινότυπος της PSF σχετίζεται με την ↑ του κινδύνου των πτώσεων.
Pedersen et al 2022	CsA	430	Ερωτηματολόγια	D-FIS NIHSS SSS SGPALS KSQ BNIS HADS SF-36	Μέση D-FIS=8.3 NIHSS= 2.5 DFIS= ίδιο σε όλες τις υποκατηγορίες εγκεφαλικών p=0.78 7 y PS: 80% Κόπωση, PSF => ↓ Διανοητική , ψυχολογική , σωματική υγεία (p < .001)	PSF είναι συχνή μακροπρόθεσμα μετά από ισχαιμικό και εγκεφαλικό και εμφανίζει σύνθετη αλληλεπίδραση με το φύλο και άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες και έχει επίδραση στην καθημερινότητα του ασθενή

					<p>Φύλο + βαρύτητα εγκεφαλικού → μικρή συσχέτιση στην PSF</p> <p>Αϋπνίες στις γυναίκες > αϋπνίες στους άντρες P=0.03</p>	
Ali et al 2022	CsS	100	Μέτρηση κόπωσης	FSS MFIS BI	<p>FSS=62% MFIS=66% ↑ PSF στις γυναίκες (p<0.05), Αρνητική συσχέτιση: BI – FSS (r=-0.42, p=0.0001), BI – MFIS (r=-0.50, p=0.0001)</p>	Η κόπωση μετά το εγκεφαλικό είναι παρούσα σε πάνω από τους μισούς συμμετέχοντες, παρατηρείται κυρίως στις γυναίκες και έχει αρνητική επίδραση στην λειτουργική αποκατάσταση του ασθενή
Rahamatali et al 2021	CsS	62	Αξιολόγηση κόπωσης, ψυχικής υγείας, κινητικής λειτουργικότητας	FSS 6MWT PSQI HADS ACTIVLIM IM-stroke	<p>71% PSF <u>Καμία συσχέτιση:</u> FSS – κινητικής κούρασης <u>Συσχέτιση:</u> FSS- HADS-A p<0.001, FSS- HADS-D p<0.001, FSS- ACTIVLIM</p>	Ένα υψηλό ποσοστό από ασθενείς με χρόνια εγκεφαλικό παρουσιάζουν PSF. Η αντιληπτή κόπωση σχετίζεται με αγχώδη και

					<p>p<0.05 HADS- Κατάθλιψης, PSQI, ACTIVLIM εξηγεί 46% της διακύμανσης FSS</p>	<p>καταθλιπτικά συμπτώματα, φτωχή ποιότητα ύπνου και περιορισμούς δραστηριοτήτων</p>
Rutkowski et al 2021	Prospecti ve CS	105	Αξιολόγηση PSF	FSS	<p>FSS: 3 μήνες (adjusted OR = 18, 95% CI: 2.9, 110.3, p = 0.002), 6 μήνες (adjusted OR = 29.81, 95% CI: 1.7, 532.8, p = 0.021), 12 μήνες (adjusted OR = 31.6, 95% CI: 1.8, 545.0, p = 0.018). Καμία συσχέτιση: κόπωση – επιστροφή στην οδήγηση Κόπωση κατά την εισαγωγή=> OXI επιστροφή στη δουλειά στους 3 μήνες επίμονη κόπωση => ανικανότητα συνέχισης εργασίας</p>	<p>Επωφελής η συνεχής αξιολόγηση της PSF κατά την αποκατάσταση + ενημέρωση ασθενών και εργοδοτών κατά την επιστροφή τους στην εργασία.</p>

Blomgren et al 2019	OS CsS	296	Συνέντευξη, Αξιολόγηση PSF	FAI IADL NIHSS FIS BNIS HADS	OXI FIS = KAKO FAI ($p < 0.001$), NIHSS = 0 → καλύτερα σκορ ($p < 0.001$), NIHSS = 0 HADS < HADS NIHSS > 1 ($p = 0.528$)	7 χρόνια μετά το εγκεφαλικό τα συμπτώματα επιδρούν αρνητικά το IADL. Η γνωστική δυσλειτουργία και η κατάθλιψη παραμένουν ακόμη και χωρίς την ύπαρξη νευρολογικών ελλειμμάτων
Delva et al 2018		128	Εξετάσεις, Αξιολόγηση PSF στους 6,9 & 12 μήνες	FAS FSS MFI-20 Cochran's Q-test	6M: FAS → PSF 28.1% , MFI-20 → PSF 34%, 9m: FAS → PSF 26,2%, MFI-20 → PSF 32.4% 12m: FAS → PSF 32%, MFI- 20 → 30.5% FSS: ΣΤΑΘΕΡΟ	Τα ποσοστά της PSF ήταν σταθερά, ωστόσο οι εντάσεις των νοητικών και παρακινητικών τομέων της PSF αυξήθηκαν, ενώ η σοβαρότητα της σωματικής και της σχετιζόμενη με τη δραστηριότητα PSF μειώθηκαν.
Delva et al 2017		141	Αξιολόγηση PSF 1,2,3 μήνες μετά το εγκεφαλικό	FAS , FSS , MFI-20	(82.3%) ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό, 25 (17.7%) ασθενείς με αιμορραγικό	Η εμφάνιση της PSF είναι σημαντικά αυξημένη κατά τους 3 πρώτους μήνες μετά το εγκεφαλικό

					<p>εγκεφαλικό, FAS: 22% PSF , MFI-20: 25.5% PSF (εντός νοσοκομείου), <u>META από 3</u> <u>μήνες:</u> FAS:38.8% PSF, MFI-20: 35.5% PSF PSF σωματικού τομέα ↑ (28.4-> 41.1%) PSF νοητικού τομέα ↑ (19.1% -> 31.9%) PSF δραστηριότητα ↓ (36.2% -> 17%) MFI-20: ↑ PSF FSS: ↓non- PSF x1.5</p>	<p>λόγω της αύξησης των ρυθμών και των εντάσεων των σωματικών και πνευματικών τομέων PSF</p>
Elf et al 2016	CsS	102	Συνεντεύξεις για την Αξιολόγηση PSF	FSS HADS SIS FAI LiSat-11	6 χρόνια μετά το εγκεφαλικό: 37% PSF ↑ αντιληπτό αντίκτυπο => ↑ SIS σκορ	Η κόπωση παρατηρείται στο 1/3 των ασθενών 6 χρόνια μετά το εγκεφαλικό και επιρεάζει τη λειτουργικότητά στην καθημερινότητα ά τους.
Chen et al 2014	CsS	218	απεικόνιση MRI, αξιολόγηση	FSS HDRS HAS	FSS=> HDRS,HAS, NIHSS, PrSF,	Η κατάθλιψη και η κόπωση προ

			PSF 3 μήνες μετά	LAoDL SSQOL NIHSS MMSE	αντικαταθλιπτικά, MRI ≠ FSS Για FSS ≥ 4.0: 32.6% PSF, 12.84% PSD FSS=> ADL & SSQOL (p<0.001)	εγκεφαλικού είναι οι κύριοι συσχετισμοί της PSF ενώ η σοβαρή PSF σχετίζεται με φτωχότερες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και ποιότητα ζωής
Maaijwee et al 2014	CS	511	Ερωτηματολόγια, αξιολόγηση Στα 9.8 χρόνια μετά το εγκεφαλικό	IADL<8 CIS mRS>2	41% PSF vs 18,4% in controls (p=0.0005) <u>Κόπωση:</u> ↓λειτουργικό αποτέλεσμα mRS (OR 4.0 (95% CI 1.6 to 9.6), IADL (OR 2.2 (95% CI 1.1 to 4.6) & ↑Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (OR 2.2 (95% CI 1.3 to 3.9)	Η κόπωση ήταν πολύ συχνή σε νεαρά άτομα μετά από ΑΕΕ και συνδέθηκε με κακή λειτουργικότητα
Pihlaja et al 2014	CS	133	Αξιολόγηση PSF, κατάθλιψης MRI CT Στους 3,6 & 24 μήνες	NIHSS BI Τροποποιημένη μορφή της ταξινόμησης	24.81% PSF στους 3 μήνες, 25.6% PSF στους 6 μήνες, 18.8% PSF στους 24 μήνες	PSF στους 3 μήνες PS σχετίζεται με συμπτώματα κατάθλιψης και αρνητικά και νοητικά και

				σης του Paciaroni et al TMT WAIS-III WMS-R BVRT POMS-F POMS-V POMS-D SCID-I	PSF = ↑ χρόνος επεξεργασίας στους 3 μήνες (p = 0.003), στους 6 μήνες (p = 0.013) ↓ Απόδοση μνήμης στους 6 μήνες (p = 0.003) PSF => OXI επιστροφή στην εργασία στους 24 μήνες (p = 0.046)	εργασιακά αποτελέσματα. Ελλείμματα στην ταχύτητα επεξεργασίας στη μνήμη σε ασθενείς με PSF είχε εν μέρει παρατηρηθεί ακόμη και μετά τον έλεγχο των συμπτωμάτων κατάθλιψης.
Obembe et al 2014	CsS	70	Αξιολόγηση PSF	MFIS BBS FES OGA	94.3% PSF Ταχύτητα βάδισης: 0.32 ± 0.23 m/s Ρυθμός: 58.32 ± 28.35 steps/minute BBS: 45.64 ± 6.62 FES: 36.42 ± 26.71 MFIS ≠ GAIT & BALANCE	Η κόπωση δεν σχετίζεται με τη ισορροπία και την βάδιση

FAS: Fatigue Assessment Scale, **GAD:** Generalized Anxiety Disorder, **PHQ:** Patient Health Questionnaire, **FAI:** Frenchay Activities Index, **IADL:** Instrumental Activities of Daily Living, **NIHSS:** National Institute of Health Stroke Scale, **FIS:** Fatigue Impact Scale, **BNIS:** Barrow Neurological Institute Screen, **HADS:** Hospital Anxiety and Depression Scale, **RCT:** Randomized Controlled Trial, **OS:** Observational Study, **CsS:** Cross-sectional Study, **QCA:** Qualitative content analysis, **FSS:** Fatigue Severity Scale, **MMSE:** Mini Mental State Examination, **IOCAM:** inductive qualitative content analysis method, **CS:** Cohort Study, **D-FIS:** Daily Fatigue Impact Scale, **SSS:** Scandinavian Stroke Scale, **SGPALS:** Saltin–Grimby Physical Activity Level Scale, **KSQ:** Karolinska Sleep Questionnaire, **SF-36:** Short Form-36 Health Survey, **LS:** longitudinal study, **6MWT:** 6 minute walk test, **MFI-20:** multidimensional fatigue inventory-20, **PSQI:** Pittsburgh Sleep Quality Index, **DSM-IV:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, **ACTIVLIM-stroke:** activity limitations, **MoCA:** Montreal Cognitive Assessment, **CWIT:** Stroop Color Word Interference test, **WASI-II:** Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, Second Edition, **CVLT-II:**

California Verbal Learning Test, **CFQ**: Cognitive Failures Questionnaire, **FACIT**: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, **mRS**: modified Rankin Scale, **RMI**: rivermead mobility index, **NEAoDL**: Nottingham Extended Activities of Daily Living scale, **BAI**: Beck Anxiety Index, **SHI**: Sleep Hygiene Index, **BBS**: berg balance scale, **FES**: fall efficacy scale, **10MWT**: ten meter walk test, **BESTest**: balance evaluation system test, **SRT**: simple reaction time task, **CRT**: choice reaction time, **MT**: movement time **HROQL**: Health related quality of life, **BVD**: Binocular Visual Dysfunction, **SIS**: stroke impact scale, **LiSat-11**: Life satisfaction checklist, **BI**: Barthel index, **HDRS**: Hamilton depression rating scale, **LAoDL**: Lawton activities of daily living scale, **SSQOL**: stroke-specific quality of life scale, **PSD**: Post stroke depression, **CIS**: Checklist Individual Strength, **NFI-S**: neurological fatigue index stroke **TMT**: Trail Making Test, **PCS**: prospective cohort study, **CsA**: cross-sectional analysis, **WAIS-III**: Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition, **WMS-R**: Wechsler Memory Scale—Revised, **BVRT**: Benton Visual Retention Test, **POMS-F**: Profile of Mood States - Fatigue, **POMS-V**: Profile of Mood States – Vigor, **POMS-D**: Profile of Mood States – Depression, **SCID-I**: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, **OGA**: observational gait analysis, **HAS**: Hamilton Anxiety scale, **PrSF**: Pre-Stroke Fatigue, **ADL**: Activities of daily living, **MFIS**: Modified Fatigue Impact Scale

Αποτελέσματα περιγραφικού πίνακα 1

Μετά την ενδελεχή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας τα ευρήματά μας αναδεικνύουν 3 ειδών συσχετίσεις όσον αφορά τις επιπτώσεις της κόπωσης μετά από ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι συσχετίσεις αυτές μπορούν να ταξινομηθούν σε 3 κατηγορίες: 1) χρονικά επίπεδα και διαστάσεις της κόπωσης μετά το ΑΕΕ, 2) κόπωση και ψυχιατρικές-γνωστικές διαταραχές και διαταραχές του ύπνου και 3) κόπωση και ποιότητα ζωής

Η επίδραση της PSF: Χρονικά επίπεδα και διαστάσεις της κόπωσης μετά το ΑΕΕ

Τα ευρήματα της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης τοποθετούν τις επιπτώσεις της κόπωσης και το χρόνο εμφάνισής τους από την οξεία φάση (που τοποθετείται τους πρώτους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ) (Delva et al 2017) έως τη χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ (Elf et al 2016).

Στην οξεία φάση μετά το ΑΕΕ, οι Delva et al (2017), εξέτασαν τις ποσοτικές και ποιοτικές επιδράσεις της PSF τους πρώτους 3 μήνες μετά το εγκεφαλικό. Ειδικότερα, οι ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ (82.3%) εμφάνισαν κόπωση σε ποσοστό 22% ενώ αυτοί με αιμορραγικό ΑΕΕ (17.7%) εμφάνισαν κόπωση μετά το εγκεφαλικό σε ποσοστό 25.5%. Μετά από 3 μήνες τα ποσοστά αυτά ανέβηκαν στο 38.3% και στο 35.5% αντίστοιχα ($p < 0.05$). Παράλληλα, στον τομέα της δραστηριότητας η PSF μειώθηκε από 36.2% σε 17.0% στην περίοδο παρακολούθησης ($p < 0.05$). Τέλος, οι ασθενείς που αρχικά δεν ανέφεραν PSF μειώθηκε κατά 1.5 φορές μέχρι το τέλος των 3 μηνών ($p < 0.05$). (Delva et al 2017)

Έπειτα ακολουθεί η μελέτη των Delve et al (2018), οι οποίοι αξιολόγησαν τα επίπεδα και τις διαστάσεις της κόπωσης στους 6,9 και 12 μήνες μετά το εγκεφαλικό. Οι κλίμακες αξιολόγησης της κόπωσης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η FAS, η MFI- 20 και η FSS. Τα ευρήματά τους ανέδειξαν μια διαρκή παρουσία της κόπωσης τον πρώτο χρόνο μετά το ΑΕΕ η

οποία ξεκινάει στους 6 μήνες (FAS: 28.1% και MFI-20: 34.0%) και παραμένει στους 9 μήνες (FAS: 26.2% και MFI-20: 32.4%) και στους 12 μήνες (FAS: 32.0% και MFI-20: 30.5%). Συγκεκριμένα, τα ποσοστά των ασθενών με κόπωση σύμφωνα με την FSS παρέμειναν σταθερά κατά τη διάρκεια του χρόνου μελέτης παρόλα αυτά υπήρξαν αυξομειώσεις στην κόπωση που σχετίζονται με τομείς της σωματικής δραστηριότητας και νοητικής λειτουργίας. Επομένως, ανάγεται το συμπέρασμα ότι η κόπωση μένει σχετικά αμετάβλητη τον πρώτο χρόνο μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο και επηρεάζει με διαφορετική βαρύτητα τον σωματικό από το γνωστικό τομέα (Delva et al 2018).

Όσον αφορά τα μακροχρόνια αποτελέσματα της κόπωσης μετά από ένα ΑΕΕ, εντάχθηκε η μελέτη των Elf et al (2016), οι οποίοι ερεύνησαν την ύπαρξη και την σοβαρότητα της κόπωσης σε ασθενείς 6 χρόνια μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο. Από τους 102 ασθενείς που συμμετείχαν, στα 6 χρόνια μετά το εγκεφαλικό το 37% εμφάνισε PSF. Το βίωμα της κόπωσης ήταν πιο έντονο όσο πιο υψηλές ήταν και οι βαθμολογίες της κλίμακας μέτρησης της επίδρασης του εγκεφαλικού SIS σχεδόν σε όλους τους τομείς της (μόνο η λειτουργικότητα του χεριού $p < 0.08$ και καθημερινές δραστηριότητες $p < 0.06$ δεν είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση). Η κλίμακα FAI εμφάνισε συσχέτιση μόνο στον τομέα των δραστηριοτήτων εκτός σπιτιού ($p < 0.05$). Σύμφωνα με την HADS μεγαλύτερη συσχέτιση με την PSF είχε η ύπαρξη άγχους ($p < 0.001$) από ότι κατάθλιψης ($p < 0.03$), καθώς επικρατεί η θεωρία πως η κόπωση μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα της κατάθλιψης και όχι ανεξάρτητο σύμπτωμα. (Elf et al 2016)

Η επίδραση της PSF: Κόπωση και ψυχιατρικές-γνωστικές διαταραχές και διαταραχές του ύπνου

Αξιοσημείωτες φαίνεται ότι είναι οι επιπτώσεις της κόπωσης μετά από ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στην ψυχική υγεία, την γνωστική λειτουργία και στην ποιότητα του ύπνου.

Όσον αφορά τις ψυχικές και τις γνωστικές διαταραχές, οι Pihlaja et al (2014) προσπάθησαν να διερευνήσουν την επίδραση που έχει η PSF τόσο στην εμφάνιση κατάθλιψης όσο και στη γνωστική έκπτωση μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο. Πιο αναλυτικά, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σε εκείνους με PSF (24.8%) και σε εκείνους χωρίς στους 3 μήνες μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα ευρήματά τους φανέρωσαν ότι τα συμπτώματα κατάθλιψης ήταν πιο εμφανή στους ασθενείς με PSF στους 3 μήνες ($p < 0,001$), 6 μήνες ($p = 0,009$) και 2 χρόνια μετά το εγκεφαλικό ($p < 0,001$) από τους ασθενείς χωρίς PSF. Επιπλέον, στα 2 χρόνια μετά το εγκεφαλικό, οι ασθενείς με PSF βίωσαν πιο κλινικά σχετική κατάθλιψη από τους ασθενείς χωρίς PSF και ανέφεραν σημαντικά περισσότερα συμπτώματα

κατάθλιψης ($p < 0,001$) και απώλεια ευχαρίστησης ($p < 0,001$) σύμφωνα με το SCID-I. Τέλος, οι ασθενείς με PSF ανέφεραν σημαντικά περισσότερες αλλαγές στην όρεξη ή το βάρος, αϋπνία ή υπερυπνία, ψυχοκινητική διέγερση ή καθυστέρηση, έλλειψη ενέργειας και δυσκολίες στην σκέψη ή συγκέντρωση ($p < 0,05$) από τους ασθενείς χωρίς PSF γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα πως η PSF επηρεάζει σημαντικά την καθημερινή ζωή των ασθενών. (Pihlaja et al 2014).

Συμπληρωματικά στην πάνω μελέτη, οι Maaijwee et al (2014) εξέτασαν την επικράτηση της PSF μετά από παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ) σε ασθενείς 18-50 ετών. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η κατάθλιψη (κατά βαθμό στην κλίμακα HADS-D) ($p < 0.000001$), το άγχος (κατά βαθμό στην κλίμακα HADS-A) ($p < 0.02$), τα επαναλαμβανόμενα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ($p < 0.02$) σχετίζονται με την ανάπτυξη PSF. Παράλληλα, η κόπωση επηρεάζει αρνητικά την λειτουργική μνήμη ($p < 0.007$) και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών ($p < 0.006$). Με αυτά ως δεδομένο, οι Maaijwee et al κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η κόπωση όχι μόνο είναι παρούσα σε ασθενείς μετά από ΠΙΕ/ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ακόμη και μετά από 10 χρόνια από το συμβάν αλλά επιδρά αρνητικά στην σωματική και νοητική λειτουργικότητα του ατόμου. (Rahamatali et al 2021).

Ως προς την ποιότητα του ύπνου, οι Rahamatali et al (2021) εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ PSF και παραγόντων όπως οι αϋπνίες, το άγχος, η κατάθλιψη και οι περιορισμοί στις ADL. Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε σημαντική συσχέτιση υπήρχε όμως μεταξύ FSS και HADS-A ($p < 0.001$), HADS-D ($p < 0.001$), PSQI ($p < 0.001$) και ACTIVLIM ($p < 0.05$). Παρόλο του μεγάλου ποσοστού PSF στο δείγμα (71%) δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό και της σωματικής κούρασης, συσχέτιση υπάρχει όμως μεταξύ της PSF και της κατάθλιψης, των διαταραχών ύπνου, του άγχους και της δυσκολίας στην επιτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων (Rahamatali et al 2021).

Τέλος, οι Pedersen et al (2022) στην προσπάθειά τους να αναδείξουν προγνωστικούς παράγοντες και σχετιζόμενα χαρακτηριστικά με την κόπωση 7 χρόνια μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο παρατήρησαν ότι στα 7 χρόνια μετά το εγκεφαλικό η PSF σχετίζεται με την εμφάνιση φτωχής σωματικής, νευρολογικής και γνωστικής λειτουργίας, συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους, πόνο αϋπνίες και χαμηλή φυσική δραστηριότητα ($p < 0.001$). Συμπερασματικά, η PSF επηρεάζει πολλούς τομείς της καθημερινότητας των ασθενών ακόμη και 7 χρόνια μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, σχετίζεται με το γυναικείο φύλο και την βαρύτητα του εγκεφαλικού στο οξύ στάδιο καθώς και συσχετίζεται με πολλούς παράγοντες σε σημείο που είναι δύσκολο να καθοριστεί αιτία και αποτέλεσμα. (Pedersen et al 2022).

Η επίδραση της PSF: Κόπωση και ποιότητα ζωής

Πέραν όμως των επιπτώσεων που έχει η PSF στα διάφορα συστήματα του οργανισμού, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης αποδεικνύουν ότι επηρεάζει γενικότερα την ποιότητα ζωής του ανθρώπου. Πρώτη μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση της κόπωσης στην ποιότητα ζωής ασθενών μετά από ΑΕΕ ήταν η μελέτη των Chen et al (2014), οι οποίοι διερεύνησαν τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη PSF και τον τρόπο με τον οποίο αυτή επηρεάζει την ποιότητα ζωής (HRQOL). Η αξιολόγηση της κόπωσης πραγματοποιήθηκε με την κλίμακα FSS. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η FSS στο συνολικό πληθυσμό συσχετίστηκε με την HDRS, την HAS, την PrSF, την NIHSS, και την χρήση αντικαταθλιπτικών ($p < 0.05$). Όσον αφορά την επίδραση της PSF στην ποιότητα ζωής και τη λειτουργικότητα του ασθενή η FSS συσχετίστηκε σημαντικά ταυτόχρονα με την ADL και την SSQOL ($p < 0.001$) γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η PSF επιδρά σε μεγάλο βαθμό στην ποιότητα ζωής του ασθενή και στην λειτουργικότητά του. (Chen et al 2014)

Την ίδια χρονιά η Obembe et al (2015) προσπάθησαν να συσχετίσουν την κόπωση μετά το ΑΕΕ με κινητικές διαταραχές σε λειτουργικές δραστηριότητες όπως είναι η βάδιση (ποιότητα και ρυθμός), η ισορροπία και στην εμφάνιση πτώσεων μεταξύ διαφορετικών επιπέδων κόπωσης. Ωστόσο, η στατιστική ανάλυση των δεδομένων τους δεν φανέρωσε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της MFIS, που μετρά την κόπωση, με την ισορροπία ($p < 0.05$) και της MFIS με την βάδιση ($p < 0.05$). Παρόλα αυτά, κοινό εύρημα όλων των συμμετεχόντων ήταν ο περιορισμός στην λειτουργικότητά τους εξαιτίας της κόπωσης (Obembe et al 2014).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελούν οι επιπτώσεις της νοητικής δυσλειτουργίας, των συναισθηματικών διαταραχών και της κόπωσης στη μακροπρόθεσμη απόδοση οργανικών δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής σε νέους και μεσήλικες επιζώντες μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε αυτό το πεδίο εστίασαν οι Blomgren και οι συνεργάτες τους (2019), οι οποίοι συμπέραναν ότι οι συναισθηματικές αναταραχές, η νοητική δυσλειτουργία και η κόπωση επηρεάζουν, η καθεμία σε άλλο βαθμό, την μακροχρόνια απόδοση οργανικών δραστηριοτήτων ιδιαίτερα σε όσους είχαν υποστεί νευρολογικές βλάβες. Αναλυτικότερα, τα ευρήματά τους ως προς την κλίμακα αξιολόγησης της κόπωσης, FIS, σχετίστηκαν μέτρια με τη συνολική βαθμολογία της FAI ($p < 0.01$) και τη FAI για τις δραστηριότητες εργασίας/αναψυχής ($p < 0.09$). Αντιθέτως, η BNIS έχει ισχυρή μονομεταβλητή συσχέτιση με την συνολική βαθμολογία της FAI ($p < 0.001$), την βαθμολογία της FAI για τις δραστηριότητες αναψυχής/εργασίας ($p < 0.001$) και τη FAI για τις οικιακές εργασίες

($p < 0.001$). Αντίστοιχα ισχυρή συσχέτιση με την FAI και στις τρεις κατηγορίες είχε και η HADS (όλα $p < 0.02$). (Blomgren et al 2019)

Πέραν των παραπάνω αξιοσημείωτη είναι και η συσχέτιση της κόπωσης με την λειτουργική αποκατάσταση του ασθενή μετά από ΑΕΕ και το πως αυτή επηρεάζει την κοινωνική και επαγγελματική του επανένταξη και κατ' επέκταση την λειτουργική του αποκατάσταση.

Οι Rutkowski et al (2021) μελέτησαν τη σχέση μεταξύ της κόπωσης και της αδυναμίας επιστροφής στη δουλειά/ οδήγηση σε νεαρούς ασθενείς μετά το εγκεφαλικό. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την κόπωσή τους 1 χρόνο μετά το εγκεφαλικό με την κλίμακα FSS στους 3, 6, και 12 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η κόπωση έχει σημαντική συσχέτιση με την αδυναμία επιστροφής στη δουλειά στους 3 μήνες ($p = 0.002$), στους 6 ($p = 0.021$) και στους 12 μήνες μετά το ΑΕΕ ($p = 0.018$). Επιπλέον, η κόπωση κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν σημαντικός δείκτης για την κόπωση στους 3 μήνες ($p = 0.0001$) και στους 6 μήνες ($p = 0.002$). Ωστόσο, δεν υπήρχε καμία συσχέτιση μεταξύ κόπωσης και ικανότητας επιστροφής στην οδήγηση γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα πως η κόπωση επιδρά περισσότερο στην ικανότητα επιστροφής στην εργασία από ότι στην οδήγηση. (Rutkowski et al 2021)

Στο ίδιο μήκος κύματος, οι Sibbritt et al (2022) εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο και των πτώσεων. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως ο αριθμός των εγκεφαλικών επεισοδίων και ο υψηλός βαθμός αναπηρίας αυξάνει τον κίνδυνο πτώσεων ($p < 0.035$ και $p < 0.012$ αντιστοίχως). Επιπλέον, υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ των ασθενών που είχαν μεγαλύτερη βαθμολογία στην MFIS-5 και ιστορικό πτώσεων τουλάχιστον 1 φορά στο παρελθόν ($p < 0.001$). Παράλληλα, αυξανόμενες ήταν οι πιθανότητες για πτώσεις σε ασθενείς που έχουν ιστορικό αγγώδους ή ψυχιατρικών διαταραχών ($p < 0.001$), σακχαρώδους διαβήτη ($p < 0.001$), οστεοαρθρίτιδας ($p = 0.022$) ή που λαμβάνουν ψυχοτρόπα φάρμακα ($p < 0.001$). Εν κατακλείδι, η κόπωση συσχετίστηκε με τον αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και συγκεκριμένα για κάθε ένα βαθμό αύξησης της βαθμολογίας της MFIS-5 οι πιθανότητες πτώσεις αυξάνονται κατά 1.10 φορές (AOR = 1.10; 95% CI 1.05, 1.15; $p < 0.001$). (Sibbritt et al 2022)

Τέλος, ο Ali και οι συνεργάτες του (2022) πραγματεύονται την επικράτηση της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό και την επίδρασή της στην λειτουργική αποκατάσταση του ασθενούς. Στην μελέτη συμμετείχαν 100 ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό οι οποίοι αξιολογήθηκαν ως προς την κόπωση (FSS, MFIS) και την λειτουργική τους αποκατάσταση μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο (BI). Μετά από συσχέτιση των FSS και MFIS με την BI φάνηκε πως και οι δύο κλίμακες που αξιολογούν την κόπωση συσχετίζονται αρνητικά με την

κλίμακα αξιολόγησης της λειτουργικής αναπηρίας ($r=-0.42$ $p=0.0001$ και $r=-0.50$, $p=0.0001$ αντίστοιχα). Τέλος, η παρουσία της κόπωσης ήταν πιο εμφανής στις γυναίκες (FSS: 78.6% $p=0.033$ & MFIS: 82.10% $p<0.05$) από ότι στους άνδρες (FSS: 55.60% $p=0.033$ & MFIS: 59.70% $p<0.05$). Συμπερασματικά, η PSF παραμένει σε μεγάλο βαθμό στο χρόνιο στάδιο μετά από ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, με μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες ασθενείς και επιδρά αρνητικά στον βαθμό ανεξαρτησίας τους (Ali et al 2022).

2^{ος} Περιγραφικός Πίνακας: Πιθανοί βιοδείκτες ανίχνευσης χρόνιας κόπωσης μετά από ΑΕΕ

Μελέτη	Τύπος μελέτης	N	Παρέμβαση	Εργαλεία αξιολόγησης	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Ren et al 2022	RS	173	Συλλογή ιστορικού, αξιολόγηση κόπωσης, δείγματα αίματος (κρεατίνη, SUA)	NIHSS, TOAST criteria, mRS, BI, PHQ-9, FSS	26% PSF SUA ↑ στην ομάδα με PSF (345.96 ± 73.78 $\mu\text{mol/L}$) vs non-PSF group (295.97 ± 87.8 $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$), κίνδυνος PSF στην Q4 (≥ 366 $\mu\text{mol/L}$) ήταν 6.05 φορές (95% CI 1.79–20.43, $P = 0.004$) > Q1 (≤ 245 $\mu\text{mol/L}$)	Υψηλό SUA στην εισαγωγή στο νοσοκομείο είναι ένας αυτόνομος παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο για κόπωση 1 χρόνο μετά το εγκεφαλικό
Peng et al 2022	POS	206	Μέτρηση επιπέδων RDW, αξιολόγηση κόπωσης	FSS NIHSS HAMA	34% ομάδα PSF => ↑ ποσοστό στεφανιαίας νόσου ($P = 0.026$), => ↑ NIHSS ($P = 0.036$) => ↑ HAMA ($P = 0.001$)	RDW κατά την εισαγωγή θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως νέος βιοδείκτης του PSF στην οξεία φάση του AIS.

					<p>=> ↑RDW (P = 0.023). RDW + PSF => 13.1% [12.5, 13.9%] RDW + non-PSF => 12.8% [12.3, 13.4%], P = 0.023 Το RDW (κατά την εισαγωγή) => PSF (OR [odds ratio], 1.545; 95% CI [confidence interval], 1.139–2.098; P = 0.005). RDW (sex, age) => PSF (OR, 1.536; 95% CI, 1.135–2.080; P = 0.005)</p>	
Yang et al 2021		125	Συνέντευξη στους 6 μήνες, συλλογή ιστορικού, ερωτηματολόγιο	FSS HAMD-24, HAMA-14, mRS	36% PSF Cys-C PSF > Cys-C non- PSF <u>+ Correlation:</u> FSS σκορ - ορός Cys-C level όταν ορός Cys-C ↑ 0.1mg/L => PSF ↑ 2.55 φορές (odds ratio = 2.55, 95% CI: 1.65–3.95, p < .001)	Υψηλά επίπεδα Cys-C προβλέπουν προγνωστική αξία για PSF και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας δείκτης διαλογής για την εμφάνιση PSF
Zhang et	OCS	40	Λήψη ιστορικού,	NIHSS,	52.5% PSF,	Οι νευρικές οδοί

al 2021			δείγμα αίματος, ερωτηματολόγιο, MRI	MOCA, FSS, mRS, depression scale, PSS, fatigue-14 scale, ALFF, ReHo, FC, KCC	MRI: ALFF ↓ in PSF, επίπεδα νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης στο αίμα OXI ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ PSF (p= 0.009, P= 0.043) Εστία ισχαιμικού ΑΕΕ ΔΕΞΙΑ => PSF (81%) p = 0.002, ηλικία => PSF (p=0.009)	που σχετίζονται με τον μετωπιαίο λοβό μπορεί να διαδραματίσουν ουσιαστικό ρόλο στη ρύθμιση της κόπωσης μετά από ήπιο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο Μη φυσιολογικά νευρωνικά κυκλώματα => PSF
Njoku et al 2020	ROS	53	Μέτρησης βιταμίνης D, αξιολόγηση κόπωσης στις 4 βδομάδες και στους 6 μήνες, αξιολόγηση κινητικότητας, ιστορικό	mRS	44.8% έλλειψη βιταμίνης D 31% ανεπάρκεια βιταμίνης D βιταμ-D ανεπάρκεια = 74.5% Κόπωση ↓ στο 100% όσον έλαβαν θεραπεία	Παρατηρείται υψηλή παρουσία ανεπάρκειας βιταμ-D, ειδικά μεταξύ των ασθενών που έχουν κινητική λειτουργικότητα, όπου τέτοιες ανεπάρκειες είναι απροσδόκητες. Τα συμπτώματα της κόπωσης βελτιώνονται μετά τη διόρθωση της ανεπάρκειας
Choi-Kwon et al 2017	PS	373	Αξιολογήθηκαν 3 μήνες μετά, συνεντεύξεις για αξιολόγηση PSF	FSS BDI	44% PSF , ↓activity MAO-A => PSF (p < 0.05) σε γυναίκες	Η PSF μπορεί να σχετίζεται με έναν γενετικό πολυμορφισμό

			& PSD συλλέχθηκε DNA		ασθενείς, Μετεγκεφαλική κατάθλιψη (PSD; 95% CI 1.561-14.323, p = 0.006) & ↓ MAO-A δραστηριότητα (95% CI 0.166- 0.722, p = 0.005) =>PSF σε γυναίκες ασθενείς, PSD (95% CI 5.511-65.269, p = 0.000) => PSF σε άνδρες ασθενείς.	που περιλαμβάνει MAO-A, τουλάχιστον σε γυναίκες ασθενείς με εγκεφαλικό
Wu et al 2015	CsDS	428	Αξιολόγηση PSF, δείγματα αίματος	FSS NIHSS BI-20	Ομάδα μελέτης PSF > ομάδα ελέγχου PSF p<0.001, ομάδα ελέγχου, η ομάδα κόπωσης → ↑ επίπεδα ορού γλυκόζης και Hcy, και ↓ BI-20 σε σύγκριση με την οχι-κόπωσης ο (P < 0.001), FSS: η ομάδα κόπωσης, ο ορός γλυκόζης και τα επίπεδα Hcy → θετική επιρροή & BI-20 → αρνητική επιρροή	Τα επίπεδα γλυκόζης ορού αίματος (GL) και Hcy ορού και η λειτουργική αναπηρία σχετίζονται στενά με την κόπωση κατά το οξύ στάδιο του ισχαιμικού εγκεφαλικού

					(P < 0.01).	
--	--	--	--	--	-------------	--

RS: retrospective study, **SUA:** serum uric acid, **RCS:** restricted cubic splines, **FSS:** Fatigue severity scale, **NIHSS:** National Institute of Health Stroke Scale, **HAMA:** Hamilton anxiety scale, **POS:** prospective observational study, **RDW:** red blood cell distribution width **AIS:** acute ischemic stroke, **HAMD-24:** Hamilton Depression Scale, **HRQOL:** health-related quality of life, **ISI:** Insomnia Severity Index, **PrSF:** pre-stroke fatigue, **Hcy:** homocysteine, **CsDS:** cross-sectional descriptive study, **MFI-20:** multidimensional fatigue inventory-20, **MAO-A:** Monoamine Oxidase, **PSF:** post stroke fatigue, **PSD:** post stroke depression, **PS:** parallel study, **ROS:** retrospective observational study, **SRRS:** Social Readjustment Rating Scale, **SLEs:** stressful life events, **POCS:** prospective observational cohort study, **PSS:** Pittsburgh sleep scale, **ALFF:** Low frequency fluctuations, **ReHo:** Regional homogeneity, **FC:** Functional connectivity, **KCC:** Kendall coefficient of concordance, **OCS:** observational cohort study, **NPRS:** Numeric Pain Rating Scale, **SHAI:** Short Health Anxiety Inventory, **LSNS:** Lubben Social Network Scale, **BDI:** Beck depression inventory, **GL:** glucose

Αποτελέσματα περιγραφικού πίνακα 2

Βιοδείκτες PSF

Σημαντικός παράγοντας για την πρόβλεψη, την πρόγνωση και την αντιμετώπιση της PSF είναι η εύρεση και η εξέταση πιθανών βιοδεικτών της. Στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση αναδείχθηκαν ορισμένοι βιοδείκτες, οι οποίοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την έγκαιρη διάγνωση πιθανής εμφάνισης της κόπωσης σε ασθενείς μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Πρώτη μελέτη ανάδειξης πιθανών βιοδεικτών σχετιζόμενων με την PSF ήταν η μελέτη των Wu και των συνεργατών του (2015), οι οποίοι προσπάθησαν να συσχετίσουν τα επίπεδα της γλυκόζης ορού αίματος (GL) και της ομοκυστεΐνης (Hcy) με την εμφάνιση κόπωσης μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στο οξύ στάδιο. 428 ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ισόποσες ομάδες (μια ελέγχου και μια παρέμβασης), με τα ποσοστά κόπωσης να ήταν αντίστοιχα 4.7% και 32.2% (p<0.001). Τα ευρήματά τους ανέδειξαν θετική συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης και ομοκυστεΐνης με την εμφάνιση κόπωσης (p<0.006 & p<0.008). Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης του ορού και της ομοκυστεΐνης θα μπορούσαν να προβλέψουν πιθανή εμφάνιση κόπωσης μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο (Wu et al 2015).

Έπειτα οι Choi-Kwon et al (2016) αναζήτησαν συσχέτιση της κόπωσης με ένα γενετικό πολυμορφισμό στην περιοχή προαγωγέα της μονοαμινοξειδάσης A (MAO -A) σε γυναίκες ασθενείς με εγκεφαλικό. Η στατιστική ανάλυση των ευρημάτων τους έδειξε ότι το 44% των ασθενών απέκτησε PSF μετά το εγκεφαλικό και από τους 6 πολυμορφισμούς που εξετάστηκαν μόνο η χαμηλή (MAO-A) συσχετίστηκε με την PSF (p<0.05) και αυτό μόνο στις γυναίκες συμμετέχοντες. Παράλληλα, αναδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ της PSF με την εμφάνιση κατάθλιψης μετά το ΑΕΕ και των χαμηλών επιπέδων MAO-A στις γυναίκες ασθενείς (p=0.006 & p=0.005 αντίστοιχα) (Choi-Kwon et al 2016).

Τέσσερα χρόνια αργότερα ακολούθησαν οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες των Njoku et al (2020) και των Yang et al (2021), οι οποία συσχέτισαν την εμφάνιση της κόπωσης μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με τα επίπεδα της βιταμίνης D και της κυστανίνης C (Cys-C) αντίστοιχα. Αναλυτικότερα, οι Njoku et al (2020), υπέθεσαν ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D ενδεχομένως εμπλέκονται με την εμφάνιση PSF. Ωστόσο, τα ευρήματά τους δεν φανέρωσαν άμεση συσχέτιση μεταξύ των δύο εννοιών, εμμέσως όμως βρέθηκε ότι μετά από θεραπεία υποκατάστασης του παράγοντα της έλλειψης βιταμίνης D τα συμπτώματα της PSF μειώθηκαν στο 100% των συμμετεχόντων. Επομένως, συμπεράναν ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D θα μπορούσαν να αποτελέσουν προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση της PSF, καθιστώντας αναγκαία την πραγματοποίηση περισσότερων κλινικών μελετών για την εξακρίβωσή του (Njoku et al 2020). Οι Yang et al (2021), υπέθεσαν ότι τα υψηλά επίπεδα της Cys-C οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της PSF. Τα ευρήματά τους επιβεβαίωσαν την υπόθεσή τους αναδεικνύοντας μια θετική συσχέτιση των επιπέδων της Cys-C. Συγκεκριμένα, η αύξηση των επιπέδων της Cys-C κατά 1 mg/dl (0.1 mg/L), αυξάνει το ρίσκο ανάπτυξης PSF κατά 2.55 φορές ($p < 0.001$), καθορίζοντας έτσι την ουσία αυτή ως πιθανό βιοδείκτη για την έγκαιρη ανίχνευση σημείων κόπωσης μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο (Yang et al 2021).

Επιπρόσθετα, οι Zhang et al (2021), διερεύνησαν το κατά πόσον η εστία της βλάβης μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης στον ορό του αίματος ασθενών μετά από ΑΕΕ θα μπορούσαν να αποτελέσουν προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση της PSF. Αρχικά από τους 40 ασθενείς οι 52.5% εμφάνισαν κόπωση η οποία δεν μεταβλήθηκε με κάποιο τρόπο κατά την επανεξέταση μετά από 6 μήνες. Σε σύγκριση με την non-PSF ομάδα, η ομάδα με PSF είχε μεγαλύτερα σκορ στην κλίμακα PSQI κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο (10.5 ± 5.3 vs. 7.6 ± 5.0 , $p=0.047$). Επίσης, η ομάδα με PSF είχε κατά 81% εστία του ισχαιμικού εγκεφαλικού το δεξιό ημισφαίριο ($p=0.02$). Κατά τη νοσηλεία τα επίπεδα νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης βρέθηκαν επιπλέον πως σχετίζονται με την PSF ($p=0.009$ & $p=0.011$) (Zhang et al 2021).

Στο ίδιο μήκος κύματος κυμάνθηκαν και οι Peng et al (2022) και οι Ren et al (2022), οι οποίοι προσπάθησαν να συσχετίσουν την εμφάνιση κόπωσης μετά από ένα ΑΕΕ με βιοχημικούς δείκτες όπως είναι το πλάτος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) (Peng et al 2022) και τα επίπεδα του ουρικού οξέος ορού αίματος (SUA) (Ren et al 2022) αντίστοιχως. Σύμφωνα με τους Peng et al (2022) υπάρχουν γραμμικοί συσχετισμοί δόσης-απόκρισης του RDW με την PSF στην οξεία φάση του ΑΕΕ. Κατά συνέπεια, το RDW κατά την εισαγωγή μπορεί να είναι ένας νέος βιοδείκτης της PSF στην οξεία φάση. Η ομάδα με PSF ($n=70$) εμφάνισε υψηλά επίπεδα RDW ($p=0.023$), ειδικότερα τα επίπεδα της ομάδας PSF

ήταν 13.1% [12.5, 13.9%] ενώ της ομάδας non- PSF ήταν 12.8% [12.3, 13.4%], ($p=0.023$). Επιπρόσθετα το RDW κατά την εισαγωγή εμφανίζει συσχέτιση με την PSF ($p=0.005$), συμπεριλαμβανομένων και παραμέτρων όπως είναι το φύλο και η ηλικία ($p=0.005$) και η ύπαρξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων ($p=0.008$). Σύμφωνα με του Ren et al (2022), τα υψηλά επίπεδα SUA κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο αποτελούν έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση PSF 1 χρόνο μετά την έναρξη του εγκεφαλικού. Η μόνη διαφορά μεταξύ των ομάδων PSF & non-PSF βρέθηκε στα επίπεδα SUA (all $p<0.05$), τα οποία ήταν υψηλότερα στην ομάδα με την κόπωση, ($295.97 \pm 87.80 \mu\text{mol/L}$, $p<0.001$). Ο κίνδυνος για εμφάνιση κόπωσης ήταν 6.05 φορές μεγαλύτερος στην ομάδα που είχε SUA υψηλότερο του $\geq 366 \mu\text{mol/L}$ σε σχέση με την ομάδα χαμηλού SUA ($\leq 245 \mu\text{mol/L}$), ($p=0.004$). (Ren et al 2022)

Κεφάλαιο 6: Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποτελεί μια προσπάθεια παρουσίασης των επιπτώσεων της κόπωσης που εμφανίζεται μετά από ένα αγγειακό επεισόδιο (γνωστή και ως PSF) στα διάφορα συστήματα του οργανισμού και δευτερευόντως στην ανάδειξη πιθανών βιοδεικτών. Με αυτόν τον τρόπο θα προσδιοριστεί σαφέστερα η έννοια της κόπωσης και θα παρουσιαστούν ορισμένοι βιοδείκτες οι οποίοι θα συνδράμουν στην έγκαιρη διάγνυσή της. Έπειτα λοιπόν από αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus και μετά από αξιολόγηση των μελετών, εντάχθηκαν 20 άρθρα στη μελέτη, 13 από τα οποία παρουσιάζουν τις επιπτώσεις που έχει η κόπωση στις ψυχικές-γνωστικές λειτουργίες και στην ποιότητα του ύπνου και τα υπόλοιπα 7 αποτελούν πιθανούς βιοδείκτες που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αποτελεσματικότερη ανίχνευσή της.

Το οξύ στάδιο ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου θεωρείται ότι ξεκινά από την επόμενη ημέρα μέχρι τις πρώτες τρεις εβδομάδες, το υποξύ στάδιο διαρκεί 1-6 μήνες και το χρόνιο στάδιο ξεκινά στους 6 μήνες. Τα ευρήματα της συγκεκριμένης συστηματικής μελέτης ανάδειξαν ότι το ποσοστό εμφάνισης κόπωσης μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο κυμαίνεται από 10.4%-94.3%. Σε παρόμοιο ποσοστό κατέληξαν και ο Cumming και οι συνεργάτες του (2016), οι οποίοι στη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυσή τους προσπάθησαν να εκτιμήσουν τον επιπολασμό της κόπωσης μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και να εντοπίσουν τους παράγοντες που συμβάλλουν στην κόπωση. Τα ευρήματά τους οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η κόπωση αποτελεί μια διάχυτη απώτερη επιπλοκή του εγκεφαλικού, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 25-85%.

Ως προς το χρονικό πλαίσιο εμφάνισης της κόπωσης, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η κόπωση μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εμφανίζεται τους 3 πρώτους

μήνες μετά το επεισόδιο, ακολουθεί μια φθίνουσα πορεία μέχρι τον πρώτο χρόνο και παραμένει σχετικά σταθερή 6 χρόνια μετά. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Christensen et al (2008), οι οποίοι διαπίστωσαν πως σημειώνεται μια μείωση της PSF μετά τους πρώτους 3 μήνες μετά το εγκεφαλικό, αλλά τα επίπεδά της διατηρούνται μετά το πέρας 2 ετών από το επεισόδιο. Συμπληρωματικά στην παραπάνω μελέτη, ακολούθησαν οι Alghamdi και οι συνεργάτες τους (2021), οι οποίοι διεύρυναν το πεδίο εμφάνισης της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο στους 6 μήνες και έπειτα παρατήρησαν μια φθίνουσα πορεία στους 9 μήνες, η οποία όμως διατηρήθηκε στα 2 χρόνια μετά το ΑΕΕ. Σε παρόμοιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Eriksson et al (2023), οι οποίοι παρατήρησαν ότι η PSF αυξάνεται τα 2 πρώτα χρόνια μετά το εγκεφαλικό και μετά ακολουθεί μια μείωση.

Πέραν του χρονικού πλαισίου εμφάνισης της κόπωσης αξιοσημείωτες φαίνεται να είναι και οι επιπτώσεις της τόσο στην ψυχική υγεία των ασθενών όσο και στις γνωστικές λειτουργίες και στην ποιότητα του ύπνου. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης έδειξαν ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν κόπωση μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσίασαν έντονα συμπτώματα κατάθλιψης και νοητικής έκπτωσης συνδυαστικά με απώλεια συγκέντρωσης, τα οποία εδραιώθηκαν στο πρώτο τρίμηνο μετά το ΑΕΕ και διατηρήθηκαν έπειτα από δύο χρόνια. Η συσχέτιση μεταξύ της κόπωσης και της κατάθλιψης έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης για διάφορες παθολογίες είτε νευρολογικές είτε αυτοάνοσες. Πιο αναλυτικά, η κόπωση φαίνεται ότι εντείνει τα συμπτώματα της κατάθλιψης και αυξάνει τα επίπεδα του στρες τόσο σε παιδιατρικούς και ενήλικους ασθενείς με απομυελινωτικές παθήσεις (Parrish et al 2013), όσο και σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον (Skorvanek et al 2015). Επιπρόσθετα, η κόπωση προκάλεσε διαταραχές στη λειτουργική μνήμη και στην ταχύτητα της επεξεργασίας των πληροφοριών, ενώ παράλληλα αύξησε και τα συμπτώματα άγχους. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Holmberg et al (2021), οι οποίοι όχι μόνο παρουσίασαν τη συσχέτιση της PSF με την γνωστική εξασθένηση, αλλά και προσδιόρισαν την υποξεία φάση του ΑΕΕ (περίπου 3-6 μήνες) ως το χρονικό διάστημα στο οποίο μπορεί να γίνουν αντιληπτές αυτές οι διαταραχές στις γνωστικές λειτουργίες. Συμπληρωματικά, στην παραπάνω μελέτη, εντάσσεται η μελέτη των Riegler et al (2022), οι οποίοι συμπέραναν ότι οι διαταραχές της προσοχής και η μείωση της ταχύτητας στην επεξεργασία των πληροφοριών, καθώς και τα ελλείμματα στην μνήμη είχαν άρρηκτη σχέση με την εμφάνιση κόπωσης σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (Riegler et al 2022).

Όσον αφορά την ποιότητα του ύπνου, τα αποτελέσματά μας τόνισαν την αύξηση των διαταραχών ύπνου, και συγκεκριμένα της αϋπνίας, μετά την εμφάνιση της PSF. Πέραν του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών εννοιών εντοπίζεται και στους ενήλικες καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι εξαιτίας της κόπωσης εμφάνισαν

συχνές διακοπές του ύπνου που οδηγήθηκαν τελικά σε αϋπνίες (Waldman et al 2014). Αναφορικά με την προηγούμενη μελέτη, η συσχέτιση της κόπωσης με τις διαταραχές του ύπνου αποτελεί κοινή επιπλοκή σε ασθενείς μετά από κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Παρόλα αυτά, παράγοντες πυροδότησης στην εμφάνιση αϋπνιών σχετιζομένων με την κόπωση αποτελούν το συναισθηματικό στρες και το άγχος (Cronin et al 2018).

Αναφορικά με όλα τα παραπάνω, οι επιδράσεις της κόπωσης είναι ιδιαίτερα σημαντικές στα διάφορα συστήματα του οργανισμού μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο. Απόρροια όλων αυτών είναι να επηρεάζεται γενικότερα η ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Αναλυτικότερα, οι ασθενείς εξαιτίας της κόπωσης αισθάνονται μια γενικευμένη μυϊκή και σωματική εξάντληση, η οποία τους καθιστά αδύναμους να ανταπεξέλθουν στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Οι δραστηριότητες αυτές μπορεί να περιορίζονται από κάποια ήπια διαταραχή στην ισορροπία και αύξηση των πτώσεων και να επεκτείνονται σε περιορισμό των δραστηριοτήτων (όπως είναι η οδήγηση, η κοινωνική και η επαγγελματική τους επανένταξη), καθιστώντας τους λειτουργικά αδύναμους. Οι Kooshiar et al (2014), έρχονται να επιβεβαιώσουν το άνωθεν εύρημα, καθώς παρατήρησαν ότι η κόπωση σε γυναίκες με πολλαπλή σκλήρυνση αποτελούσε ανασταλτικό παράγοντα για την επιτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων. Παράλληλα, χρησιμοποίησαν και την τεχνική της υδροθεραπείας στο νερό σαν πιθανό τρόπο αποκατάστασης της κόπωσης, με τα αποτελέσματά τους να ήταν ευνοϊκά. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Ruiz-Casado et al (2020), οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση της κόπωσης σε γυναίκες μετά από καρκίνο στο στήθος. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων τους κατέδειξε σημαντική μείωση της φυσικής τους κατάστασης και της λειτουργικότητάς τους εξαιτίας της κόπωσης, ενώ ταυτόχρονα εμφάνιζαν έντονα συμπτώματα πόνου, κατάθλιψη, γνωστικής έκπτωσης και αϋπνίες. Ωστόσο, πολλές είναι οι μελέτες οι οποίες έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματά μας, καθώς δεν απέδειξαν ότι η κόπωση, η οποία εκδηλώνεται σαν σωματική κούραση, δεν σχετίζεται με την λειτουργικότητα των ασθενών (Blomgren 2019; Eilertsen 2013 ; Rosenthal 2007 ; Chaudhuri 2004).

Σύμφωνα λοιπόν με όλα τα παραπάνω ανάγεται το συμπέρασμα ότι η κόπωση είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο και επηρεάζει ολιστικά το άτομο τόσο σε επίπεδο βιολογικό όσο και επίπεδο κοινωνικό, διαπροσωπικό και κατ' επέκταση λειτουργικό. Ο τρόπος διάγνωσης της κόπωσης όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω περιορίζεται στην χρήση έγκυρων και αξιόπιστων κλιμάκων αξιολόγησης. Ωστόσο, η ύπαρξη αντικειμενικών εργαλείων αξιολόγησης της κόπωσης είναι ακόμα υπό διερεύνηση. Στην συγκεκριμένη συστηματική μελέτη προέκυψαν κάποιοι βιοδείκτες που ανιχνεύθηκαν στα βιολογικά υγρά των ασθενών και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την έγκαιρη διάγνωση της κόπωσης.

Συνοπτικά, οι βιοδείκτες που εντοπίστηκαν είτε αποτελούν γενετικούς πολυμορφισμούς, όπως είναι ο προαγωγέας της μονοαμινοξειδάσης (MAO-A) είτε ουσίες που εντοπίστηκαν στον ορό του αίματος των ασθενών. Γενικά, η MAO-A είναι ένα ένζυμο που εμπλέκεται στον μεταβολισμό της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης, και σχετίζεται με την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Η εύρεσή της στα αιμοπετάλια σχετίζεται με την ανίχνευση ψυχωτικών και καταθλιπτικών επεισοδίων (Uzbekov et al 2021). Πέραν όμως τις ψυχικές διαταραχές έχει συσχετισθεί επίσης με την ανοσοθεραπεία του καρκίνου, καθώς στη μελέτη των Wang et al (2021), εντοπίστηκε ότι το MAO-A μέσω του οξειδωτικού στρες προάγει την ανοσοκαταστολή των ογκογονιδίων TAM που σχετίζονται με την εμφάνιση όγκων. Συμπερασματικά, κατέληξαν ότι το MAO-A μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν βιοδείκτης για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Εκτός από τους γενετικούς πολυμορφισμούς, οι ουσίες που εντοπίστηκαν στον ορό του αίματος εντοπίζονται πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων της κόπωσης και είναι οι ακόλουθες: τα επίπεδα της γλυκόζης, της ομοκυστεΐνης, της βιταμίνης D, της κυστανίνης C, το πλάτος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τα επίπεδα σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης.

Τα επίπεδα της γλυκόζης και της ομοκυστεΐνης φαίνεται ότι σχετίζονται με την εμφάνιση κόπωσης, καθώς τα αυξημένα επίπεδά τους σημειώνουν αυξημένα σκορ στις κλίμακες αξιολόγησης της κόπωσης. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν πολλοί μελετητές οι οποίοι συσχέτισαν την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του ορού με την εμφάνιση κόπωσης και κατάθλιψης στην οξεία φάση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Wu 2014 ; Li 2017 ; Ormstad 2011). Πέραν όμως των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων οι συγκεκριμένες ουσίες στοχοποιήθηκαν και για την εμφάνιση συμπτωμάτων κόπωσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Fritschi 2020 ; Park 2015).

Ένας ακόμα βιοδείκτης που προέκυψε από τα ευρήματά μας είναι τα επίπεδα της κυστανίνης (Cys C) του ορού του αίματος, οι αυξημένες τιμές της οποίας συσχετίζονται με εμφάνιση συμπτωμάτων κόπωσης. Η κυστανίνη C αποτελεί μια πρωτεΐνη αναστολέας της πρωτεΐνάσης κυστεΐνης, η οποία απορροφάται και καταβολίζεται στο εγγύς σωληνάριο του νεφρού, χωρίς σημαντική απέκκριση μέσω της ούρησης. Επομένως, ένας πιθανός βιοδείκτης που έχει προταθεί αποτελεί για την εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Ferguson 2015 ; Benoit 2020).

Επιπρόσθετα, πέραν της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, τα επίπεδα κυστανίνης C φαίνεται ότι έχουν θετική συσχέτιση με την αναλογία όγκου της αθηρωματικής πλάκας προεγχειρητικά σε ασθενείς με ανεύρυσμα αορτικού τόξου (Nishimura et al 2021). Τα ευρήματα της μελέτης μας ανέδειξαν επίσης τους νευροδιαβιβαστές σεροτονίνη και νορεπινεφρίνη, ως βιοδείκτες για την ανίχνευση της κόπωσης μετά από αγγειακό εγκεφαλικό

επεισόδιο. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Abd et al (2015), οι οποίοι συσχέτισαν τις αυξημένες τιμές της νορεπινεφρίνης του πλάσματος με την αύξηση στα επίπεδα του αορτικού νατριουριδικού πεπτιδίου, το οποίο σχετίζεται με διαταραχές της δεξιάς κοιλίας και με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (Abd et al 2015). Στο ίδιο μήκος κύματος κυμάνθηκαν και οι Lipford et al (2015) και οι Shimabukuro (2022), οι οποίοι συσχέτισαν θετικά τα επίπεδα της σεροτονίνης με την αύξηση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της εμφάνισης αθηροσκλήρωσης, καθιστώντας τη ως έναν πολύ χρήσιμο βιοδείκτη για την έγκαιρη διάγνωσή τους.

Συμπληρωματικά με τους άλλους βιοδείκτες για την έγκαιρη ανίχνευση της κόπωσης αποτελεί και το πλάτος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (red cell distribution width - RDW). Αύξηση των επιπέδων RDW μπορεί να προβλέψει τη διάγνωση της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο στην οξεία φάση του. Αναλυτικότερα, τα υψηλά επίπεδα RDW έχουν συσχετιστεί αφενός με υψηλότερη θνησιμότητα και καταστροφή νευραξόνων και αφετέρου με την εμφάνιση της κόπωσης 3 μήνες μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο (Li 2022 ; Wang 2020 ; Hong 2020).

Σε αντίθεση με τους παραπάνω βιοδείκτες, τα επίπεδα της βιταμίνης D εμφάνισαν αρνητική συσχέτιση εμμέσως, καθώς δεν ήταν σαφής ότι συνδέονται οι 2 έννοιες μεταξύ τους, αλλά μετά από θεραπεία υποκατάστασης της έλλειψης της βιταμίνης D σημειώθηκε μείωση των συμπτωμάτων της κόπωσης. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Brenner et al (2018), οι οποίοι συσχέτισαν την εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης και κόπωσης με τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6 και IL-8 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Τα ευρήματά τους επιβεβαίωσαν την υπόθεσή τους ότι υψηλές συγκεντρώσεις των κυτταροκινών IL-6 και IL-8 σχετίζονται με την εμφάνιση κόπωσης και συμπτωμάτων κατάθλιψης, καθιστώντας τους εμμέσως σαν πιθανό βιοδείκτη τους. Σε αντίθετα αποτελέσματα κατέληξαν οι Markišić et al (2017), οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση των επιπέδων της βιταμίνης D και B12 στο λειτουργική ικανότητα ασθενών στην οξεία φάση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, όπου στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανέδειξε μόνο η βιταμίνη B12, με την D να παραμένει αμετάβλητη.

Κεφάλαιο 7: Περιορισμοί

Στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση υπήρξαν ορισμένοι περιορισμοί. Αρχικά, συμπεριλήφθηκε αρθρογραφία η οποία ήταν γραμμένη στην αγγλική γλώσσα, γεγονός που οδήγησε στην απόρριψη πολλών σχετικών με το θέμα ερευνητικών μελετών.

Όσον αφορά το περιεχόμενο, οι έρευνες που αναλύθηκαν μεταξύ τους είχαν διαφορετικές χρονικές περιόδους επανεξέτασης, αν υπήρχε επανεξέταση, γεγονός που δεν επιτρέπει την συσχέτιση κοινών μεταβλητών. Αντίστοιχα, οι ηλικιακές ομάδες ήταν διαφορετικές μεταξύ των δειγμάτων των ερευνών και οι άνδρες αποτελούσαν την πλειοψηφία.

Οι έρευνες που μελετάνε συγκεκριμένα τους προγνωστικούς και/ή προδιαθεσικούς βιοδείκτες της κόπωσης μετά το εγκεφαλικό και την επίδρασή της στην καθημερινότητα του ασθενή είναι λίγες και πραγματοποιήθηκαν σε μικρό δείγμα, γεγονός που καθιστά αδύνατη τη γενίκευση των αποτελεσμάτων τους.

Κεφάλαιο 8: Συμπέρασμα

Η PSF είναι μία συχνή απώτερη επιπλοκή του εγκεφαλικού επεισοδίου που επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό διαφορετικές πτυχές της ζωής του ασθενή. Οι επιπτώσεις της επηρεάζουν την ψυχική και νοητική του υγεία των ασθενών, την ικανότητά τους να επιτελούν τις καθημερινές τους ασχολίες και την δυνατότητα εργασίας τους. Επιπλέον, έχουν ανιχνευθεί ορισμένοι βιοδείκτες οι οποίοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν κατά το οξύ στάδιο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και σε επόμενο στάδιο αντιμετώπιση σημείων κόπωσης. Κρίνεται λοιπόν αναγκαίο η πραγματοποίηση μεγαλύτερων πολυκεντρικών μελετών, οι οποίες θα εστιάσουν αφενός στην ανάδειξη βιοδεικτών για την έγκαιρη διάγνωση της κόπωσης που σχετίζεται με το ΑΕΕ και αφετέρου στην ανάδειξη τρόπων αντιμετώπισης της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aarnes, R., Stubberud, J., & Lerdal, A. (2020). A literature review of factors associated with fatigue after stroke and a proposal for a framework for clinical utility. *Neuropsychological rehabilitation*, 30(8), 1449–1476. <https://doi.org/10.1080/09602011.2019.1589530>
2. Abd ElHafeez, S., Tripepi, G., Stancanelli, B., Dounousi, E., Malatino, L., Mallamaci, F., & Zoccali, C. (2015). Norepinephrine, left ventricular disorders and volume excess in ESRD. *Journal of nephrology*, 28(6), 729–737. <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0182-4>
3. Alghamdi, I., Ariti, C., Williams, A., Wood, E., & Hewitt, J. (2021). Prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *European stroke journal*, 6(4), 319–332. <https://doi.org/10.1177/23969873211047681>
4. Ali, A. S., Farid, D. S., Shendy, W. S., Mourad, H. S., Ahmed, K. T., Arafat, W. E. H., & El Khatib, A. (2022). Post Stroke Fatigue Prevalence and its Correlation to the Functional Recovery. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 16 (Supplement 1), AADF.0228222. DOI: 10.3371/CSRP.AADF.0228222.
5. Almhdawi, K. A., Alazrai, A., Kanaan, S., Shyyab, A. A., Oteir, A. O., Mansour, Z. M., & Jaber, H. (2021). Post-stroke depression, anxiety, and stress symptoms and their associated factors: A cross-sectional study. *Neuropsychological rehabilitation*, 31(7), 1091–1104. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1760893>
6. American Stroke Association. (2023). About Stroke. Ανακτήθηκε από: <https://www.stroke.org/en/about-stroke> [πρόσβαση 1/8/2023]
7. Baehr M. 2009, *Εντοπιστική Διάγνωση στη Νευρολογία*, Κωνσταντάρας Ιατρικές εκδόσεις, Αθήνα
8. Benoit, S. W., Ciccia, E. A., & Devarajan, P. (2020). Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert review of molecular diagnostics*, 20(10), 1019–1026. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1768849>
9. Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 69(3), 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
10. Blomgren, C., Samuelsson, H., Blomstrand, C., Jern, C., Jood, K., & Claesson, L. (2019). Long-term performance of instrumental activities of daily living in young and middle-aged stroke survivors-Impact of cognitive dysfunction, emotional problems and fatigue. *PloS one*, 14(5), e0216822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216822>
11. Brenner P, Granqvist M, Königsson J, Al Nimer F, Piehl F, Jokinen J. Depression and fatigue in multiple sclerosis: Relation to exposure to violence and cerebrospinal fluid immunomarkers. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Mar;89:53-58. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.01.002. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29324301.
12. Chalder, T.; Berelowitz, G.; Pawlikowska, T.; Watts, L.; Wessely, S.; Wright, D.; Wallace, E.P. (1993). "Development of a fatigue scale". *Journal of Psychosomatic Research*. 37 (2): 147–153. ISSN 0022-3999. PMID 8463991.
13. Chaudhuri A., & Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet* (London, England), 363(9413), 978–988. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15794-2)
14. Chen, K., & Marsh, E. B. (2018). Chronic post-stroke fatigue: It may no longer be about the stroke itself. *Clinical neurology and neurosurgery*, 174, 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.09.027>
15. Chen, Y. K., Qu, J. F., Xiao, W. M., Li, W. Y., Weng, H. Y., Li, W., Liu, Y. L., Luo, G. P., Fang, X. W., Ungvari, G. S., & Xiang, Y. T. (2015). Poststroke fatigue: risk factors and its effect on functional status and health-related quality of life. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 10(4), 506–512. <https://doi.org/10.1111/ijss.12409>
16. Choi-Kwon, S., Ko, M., Jun, S. E., Kim, J., Cho, K. H., Nah, H. W., Song, H., & Kim, J. S. (2017). Post-Stroke Fatigue May Be Associated with the Promoter Region of a Monoamine Oxidase A Gene Polymorphism. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 43(1-2), 54–58. <https://doi.org/10.1159/000450894>

17. Christensen, D., Johnsen, S. P., Watt, T., Harder, I., Kirkevold, M., & Andersen, G. (2008). Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovascular diseases* (Basel, Switzerland), 26(2), 134–141. <https://doi.org/10.1159/000139660>
18. CogniFit. *Μέρη του εγκεφάλου. Ανατομία του εγκεφάλου*. (2023), Ανακτήθηκε από: <https://www.cognifit.com/gr/brain-parts> [προσβαση 1/8/2023]
19. Cronin, H., & O'Loughlin, E. (2018). Sleep and fatigue after TBI. *NeuroRehabilitation*, 43(3), 307–317. <https://doi.org/10.3233/NRE-182484>
20. Cumming, T. B., Yeo, A. B., Marquez, J., Churilov, L., Annoni, J. M., Badaru, U., Ghotbi, N., Harbison, J., Kwakkel, G., Lerdal, A., Mills, R., Naess, H., Nyland, H., Schmid, A., Tang, W. K., Tseng, B., van de Port, I., Mead, G., & English, C. (2018). Investigating post-stroke fatigue: An individual participant data meta-analysis. *Journal of psychosomatic research*, 113, 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.08.006>
21. Cumming, T. B., Packer, M., Kramer, S. F., & English, C. (2016). The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 11(9), 968–977. <https://doi.org/10.1177/1747493016669861>
22. De Groot, M. H., Phillips, S. J., & Eskes, G. A. (2003). Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 84(11), 1714–1720. [https://doi.org/10.1053/s0003-9993\(03\)00346-0](https://doi.org/10.1053/s0003-9993(03)00346-0)
23. De Vries, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol* 2004; 9: 279-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15296678>
24. Delva, I. I., Lytvynenko, N. V., & Delva, M. Y. (2017). Post-stroke fatigue and its dimensions within first 3 months after stroke. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland : 1960), 70(1), 43–46.
25. Delva, M. Y., Delva, I. I., & Lytvynenko, N. V. (2018). Post-stroke fatigue and its dimensions over the second half year after stroke. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland : 1960), 71(2 pt 2), 314–317.
26. Donkor ES. (2018) Stroke in the 21st century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. *Stroke Res Treat*;2018:3238165. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>.
27. Duncan, F., Wu, S., & Mead, G. E. (2012). Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of psychosomatic research*, 73(1), 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.04.001>
28. Eilertsen, G., Ormstad, H. & Kirkevold, M. (2013). Experiences of poststroke fatigue: Qualitative meta-synthesis. *J. Adv. Nurs.* 69, 514–525. <https://doi.org/10.1111/jan.12002>
29. Elf M., Eriksson, G., Johansson, S., von Koch, L., & Ytterberg, C. (2016). Self-Reported Fatigue and Associated Factors Six Years after Stroke. *PloS one*, 11(8), e0161942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161942>
30. Eriksson, G., Larsson, I., Guidetti, S., & Johansson, U. (2023). Handling fatigue in everyday activities at five years after stroke: A long and demanding process. *Scandinavian journal of occupational therapy*, 30(2), 228–238. <https://doi.org/10.1080/11038128.2022.2089230>
31. Ferguson, T. W., Komenda, P., & Tangri, N. (2015). Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 24(3), 295–300. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000115>
32. Fisch, A. 2009, *Neuroanatomy: Draw It to Know It*. Oxford University Press
33. Fisk, J. D., Ritvo, P. G., Ross, L., Haase, D. A., Marrie, T. J., & Schlech, W. F. (1994). Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 18 Suppl 1, S79–S83. https://doi.org/10.1093/clinids/18.supplement_1.s79
34. Forster, A., & Young, J. (1995). Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ (Clinical research ed.)*, 311(6997), 83–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.6997.83>
35. Forster, A., & Young, J. (1995). Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ (Clinical research ed.)*, 311(6997), 83–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.6997.83>
36. Friedberg F, Jason LA. Selecting a fatigue rating scale. *The CFS Research Review*. 2002; 35:7–11

37. Fritschi, C., Park, C., Quinn, L., & Collins, E. G. (2020). Real-Time Associations Between Glucose Levels and Fatigue in Type 2 Diabetes: Sex and Time Effects. *Biological research for nursing*, 22(2), 197–204. <https://doi.org/10.1177/1099800419898002>
38. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT).(2021) FACIT-Fatigue Scale. Ανακτήθηκε από: <https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue> [πρόσβαση 1/8/2023]
39. Galligan, N. G., Hevey, D., Coen, R. F., & Harbison, J. A. (2016). Clarifying the associations between anxiety, depression and fatigue following stroke. *Journal of health psychology*, 21(12), 2863–2871. <https://doi.org/10.1177/1359105315587140>
40. Gillespie, D. C., Bowen, A., Chung, C. S., Cockburn, J., Knapp, P., & Pollock, A. (2015). Rehabilitation for post-stroke cognitive impairment: an overview of recommendations arising from systematic reviews of current evidence. *Clinical rehabilitation*, 29(2), 120–128. <https://doi.org/10.1177/0269215514538982>
41. Glader, E. L., Stegmayr, B., & Asplund, K. (2002). Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke*, 33(5), 1327–1333. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000014248.28711.d6>
42. Hanrieder, J., Wetterhall, M., Enblad, P., Hillered, L., & Bergquist, J. (2009). Temporally resolved differential proteomic analysis of human ventricular CSF for monitoring traumatic brain injury biomarker candidates. *Journal of neuroscience methods*, 177(2), 469–478. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.10.038>
43. Hendriks, C., Drent, M., Elfferich, M., & De Vries, J. (2018). The Fatigue Assessment Scale: quality and availability in sarcoidosis and other diseases. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 24(5), 495–503. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000496>
44. Hewlett, S., Dures, E., & Almeida, C. (2011). Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis care & research*, 63 Suppl 11, S263–S286. <https://doi.org/10.1002/acr.20579>
45. Holmberg, J., Jondell, B., Abzhandadze, T., & Sunnerhagen, K. S. (2021). Very Early Cognitive Screening and Self-Reported Feeling of Fatigue Three Months After Stroke. *Frontiers in human neuroscience*, 15, 742105. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.742105>
46. Hong, R. H., Zhu, J., Li, Z. Z., Yuan, J., Zhao, P., Ding, J., Fan, Q. L., Yang, J., Liu, B. G., Cai, J., Zhu, D. S., & Guan, Y. T. (2020). Red blood cell distribution width is associated with neuronal damage in acute ischemic stroke. *Aging*, 12(10), 9855–9867. <https://doi.org/10.18632/aging.103250>
47. Ingles, J. L., Eskes, G. A., & Phillips, S. J. (1999). Fatigue after stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 80(2), 173–178. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(99\)90116-8](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(99)90116-8)
48. Jason LA, Evans M, Brown M, et al. What is fatigue? Pathological and nonpathological
49. Jason LA, Ropacki MT, Santoro NB, Richman JA, Heatherly W, Taylor R, Ferrari JR, Haneydavis TM, Rademaker A, Dupuis J, Golding J (1997). "A screening instrument for Chronic Fatigue Syndrome: Reliability and validity". *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 3 (1): 39–59. doi:10.1300/J092v03n01_04
50. Johnson E., 2012, *Νευρο Ανατομία*, Κωνσταντάρας Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα
51. Kapoor, A., Lanctôt, K. L., Bayley, M., Kiss, A., Herrmann, N., Murray, B. J., & Swartz, R. H. (2017). "Good Outcome" Isn't Good Enough: Cognitive Impairment, Depressive Symptoms, and Social Restrictions in Physically Recovered Stroke Patients. *Stroke*, 48(6), 1688–1690. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016728>
52. Kindlon, Tom (February 13, 2019). "Data on the level of maximal scoring (on the Chalder Fatigue Scale) would be useful". *The BMJ*.

53. Kirkevold, M., Christensen, D., Andersen, G., Johansen, S. P., & Harder, I. (2012). Fatigue after stroke: manifestations and strategies. *Disability and rehabilitation*, 34(8), 665–670. <https://doi.org/10.3109/09638288.2011.615373>
54. Klimas, N. G., Broderick, G., & Fletcher, M. A. (2012). Biomarkers for chronic fatigue. *Brain, behavior, and immunity*, 26(8), 1202–1210. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.06.006>
55. Kooshiar, H., Moshtagh, M., Sardar, M. A., Foroughipour, M., Shakeri, M. T., & Vahdatinia, B. (2015). Fatigue and quality of life of women with multiple sclerosis: a randomized controlled clinical trial. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 55(6), 668–674.
56. Kos, D., Kerckhofs, E., Carrea, I., Verza, R., Ramos, M., & Jansa, J. (2005). Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 11(1), 76–80. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1117oa>
57. Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, 46(10), 1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
58. Kuppuswamy, A., Clark, E. V., Turner, I. F., Rothwell, J. C., & Ward, N. S. (2015). Post-stroke fatigue: a deficit in corticomotor excitability?. *Brain : a journal of neurology*, 138(Pt 1), 136–148. <https://doi.org/10.1093/brain/awu306>
59. Kutlubaev, M. A., Duncan, F. H., & Mead, G. E. (2012). Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review. *Acta neurologica Scandinavica*, 125(4), 219–227. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01618.x>
60. Kutlubaev, M. A., Shenkin, S. D., Farrall, A. J., Duncan, F. H., Lewis, S. J., Greig, C. A., Dennis, M. S., Wardlaw, J. M., MacLulich, A. M., & Mead, G. E. (2013). CT and Clinical Predictors of Fatigue at One Month after Stroke. *Cerebrovascular diseases extra*, 3(1), 26–34. <https://doi.org/10.1159/000347113>
61. Larsen D. (2017), *Νευρολογική Αποκατάσταση, Κωνσταντάρας Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα*
62. Li, Y., Cao, L. L., Liu, L., & Qi, Q. D. (2017). Serum levels of homocysteine at admission are associated with post-stroke depression in acute ischemic stroke. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 38(5), 811–817. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2848-2>
63. Li, Y., Zhang, M., Dong, C., Xue, M., Li, J., & Wu, G. (2022). Elevated Red Blood Cell Distribution Width Levels at Admission Predicts Depression After Acute Ischemic Stroke: A 3-Month Follow-Up Study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 18, 695–704. <https://doi.org/10.2147/NDT.S351136>
64. Lipford, M. C., Ramar, K., Liang, Y. J., Lin, C. W., Chao, Y. T., An, J., Chiu, C. H., Tsai, Y. J., Shu, C. H., Lee, F. P., & Chiang, R. P. (2016). Serotonin as a possible biomarker in obstructive sleep apnea. *Sleep medicine reviews*, 28, 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.08.003>
65. Liu, J., Sukhova, G. K., Sun, J. S., Xu, W. H., Libby, P., & Shi, G. P. (2004). Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(8), 1359–1366. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000134530.27208.41>
66. Lynch, J., Mead, G., Greig, C., Young, A., Lewis, S., & Sharpe, M. (2007). Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition. *Journal of psychosomatic research*, 63(5), 539–544. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.08.004>
67. Maaijwee, N. A., Arntz, R. M., Rutten-Jacobs, L. C., Schaapsmeeders, P., Schoonderwaldt, H. C., van Dijk, E. J., & de Leeuw, F. E. (2015). Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(10), 1120–1126. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308784>
68. Mamo, Y. (2015). Cerebrovascular effects of vasoactive drugs: In vitro, in vivo and clinical investigations. 10.13140/RG.2.1.4167.1521.
69. Markišić, M., Pavlović, A. M., & Pavlović, D. M. (2017). The Impact of Homocysteine, Vitamin B12, and Vitamin D Levels on Functional Outcome after First-Ever Ischaemic Stroke. *BioMed research international*, 2017, 5489057. <https://doi.org/10.1155/2017/5489057>
70. Martin S., 2015, *Φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με νευρολογικές παθήσεις, Κωνσταντάρας Ιατρικές εκδόσεις, Αθήνα*

71. MayoClinic, 2023, Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) Ανακτήθηκε από: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-fatigue-syndrome/symptoms-causes/syc-20360490> Πρόσβαση: 16/8/23
72. McDonagh, Marian; Wasson, Ngoc; Daeges, Monica; Pappas, Miranda; Haney, Elizabeth; Nelson, Heidi D.; Smith, M. E. Beth (December 2014). July 2016 Addendum. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
73. Michielsen, H. J., De Vries, J., & Van Heck, G. L. (2003). Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *Journal of psychosomatic research*, 54(4), 345–352. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00392-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00392-6)
74. Mills, R.J., Pallant, J.F., Koufali, M., Sharma A., Day S., Tennant A., Young C., (2012) Validation of the Neurological Fatigue Index for stroke (NFI-Stroke). *Health Qual Life Outcomes* 10, 51. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-51>
75. Moore K. 2016, *Κλινική Ανατομία*, 3^η έκδοση, Broken Hill Publishers LTD, Νικωσία
76. Morsund, Å. H., Ellekjaer, H., Gramstad, A., Reiestad, M. T., Midgard, R., Sando, S. B., Jonsbu, E., & Naess, H. (2019). The development of cognitive and emotional impairment after a minor stroke: A longitudinal study. *Acta neurologica Scandinavica*, 140(4), 281–289. <https://doi.org/10.1111/ane.13143>
77. Mortazavi F, Borzoe F. Fatigue in Pregnancy: The validity and reliability of the Farsi Multidimensional Assessment of Fatigue scale. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2019;19(1):e44-e50. doi:10.18295/squmj.2019.19.01.009
78. Naess, H., Lunde, L., & Brogger, J. (2012). The triad of pain, fatigue and depression in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 33(5), 461–465. <https://doi.org/10.1159/000336760>
79. Naess, H., Nyland, H. I., Thomassen, L., Aarseth, J., & Myhr, K. M. (2005). Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 20(4), 245–250. <https://doi.org/10.1159/000087706>
80. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). (2023). "*Brain Anatomy*." Ανακτήθηκε από: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/brain-basics/brain-basics-know-your-brain> [πρόσβαση 10/8/23]
81. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). (2020) *Checklist for Individual Strength - Fatigue (CIS)*. Ανακτήθηκε από: [https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/report-viewer/25204/Checklist%20for%20Individual%20Strength%20-%20Fatigue%20\(CIS\)](https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/report-viewer/25204/Checklist%20for%20Individual%20Strength%20-%20Fatigue%20(CIS)) [πρόσβαση 10/8/23]
82. Neefjes, E. C., van der Vorst, M. J., Blauwhoff-Buskermolen, S., & Verheul, H. M. (2013). Aiming for a better understanding and management of cancer-related fatigue. *The oncologist*, 18(10), 1135–1143. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0076>
83. Neurocenter. (2023) Εγκεφαλικό Επεισόδιο. Ανακτήθηκε από: <https://www.neurocenter.gr/egkefaliko-episodio.html> Πρόσβαση 15/7/23
84. Neurolutions, 2022, *What is the recovery timeline after a stroke?*, Ανακτήθηκε από: <https://www.neurolutions.com/post/what-is-the-recovery-timeline-after-a-stroke>
85. Nishimura, Y., Honda, K., Yuzaki, M., Tajima, K., Nakamura, R., Nakanishi, Y., Kaneko, M., Agematsu, K., & Nagashima, M. (2021). Serum Cystatin C Level as a Biomarker of Aortic Plaque in Patients with an Aortic Arch Aneurysm. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 28(5), 506–513. <https://doi.org/10.5551/jat.57091>
86. Njoku, K., & Iveson, E. (2020). Does Vitamin D Deficiency Predispose to Post Stroke Fatigue?. *Irish medical journal*, 113(2), 23.
87. Obembe, Olayinka A., Olalemi, Alaba E., Alaba L., Oluwayinka B.. (2014) 'Fatigue Impact, Gait and Balance Performance in Chronic Stroke Survivors'. DOI: 10.3233/PPR-130029
88. OpenStax College - Anatomy & Physiology, Ανακτήθηκε από: https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/15-3-central-control?query=limbic&target=%7B%22index%22%3A1%2C%22type%22%3A%22search%22%7D#fig-ch15_03_03 [Πρόσβαση: 1/9/2023]

89. Ormstad, H., Aass, H. C., Amthor, K. F., Lund-Sørensen, N., & Sandvik, L. (2011). Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients. *Journal of neurology*, 258(4), 670–676. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-5962-8>
90. Page, Matthew J, David Moher, Patrick M Bossuyt, Isabelle Boutron, Tammy C Hoffmann, Cynthia D Mulrow, Larissa Shamseer, et al. 2021. “PRISMA 2020 Explanation and Elaboration: Updated Guidance and Exemplars for Reporting Systematic Reviews.” *BMJ (Online)* 372: n160–n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.
91. Park, H., Park, C., Quinn, L., & Fritschi, C. (2015). Glucose control and fatigue in type 2 diabetes: the mediating roles of diabetes symptoms and distress. *Journal of advanced nursing*, 71(7), 1650–1660. <https://doi.org/10.1111/jan.12632>
92. Parrish, J. B., Weinstock-Guttman, B., Smerbeck, A., Benedict, R. H., & Yeh, E. A. (2013). Fatigue and depression in children with demyelinating disorders. *Journal of child neurology*, 28(6), 713–718. <https://doi.org/10.1177/0883073812450750>
93. Pedersen, A., Almkvist, E., Holmegaard, L., Lagging, C., Redfors, P., Blomstrand, C., Jood, K., Samuelsson, H., & Jern, C. (2022). Fatigue 7 years post-stroke: Predictors and correlated features. *Acta neurologica Scandinavica*, 146(3), 295–303. <https://doi.org/10.1111/ane.13665>
94. Pediatric Neurosurgery. (2019). *Anatomy*. Ανακτήθηκε από: <https://pediatric-neurosurgery.com/anatomy> [πρόσβαση 10/8/23]
95. Peng, M., Chen, Y., Chen, Y., Feng, K., Shen, H., Huang, H., Zhao, W., Zou, H., & Ji, J. (2022). The relationship between red blood cell distribution width at admission and post-stroke fatigue in the acute phase of acute ischemic stroke. *Frontiers in neurology*, 13, 922823. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.922823>
96. Physiopedia.(2023) *Stroke*. Ανακτήθηκε από: https://www.physio-pedia.com/Stroke#cite_note-0-1 [Πρόσβαση 13/8/2023]
97. Pihlaja, R., Uimonen, J., Mustanoja, S., Tatlisumak, T., & Poutiainen, E. (2014). Post-stroke fatigue is associated with impaired processing speed and memory functions in first-ever stroke patients. *Journal of psychosomatic research*, 77(5), 380–384. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.08.011>
98. Potter T, Gange N, Whiteside E, Gyawali P (2023) Scoping review of molecular biomarkers associated with fatigue, stress, and depression in stroke survivors: A protocol. *PLoS ONE* 18(2): e0281238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281238>
99. Rahamatali, M., De Bont, N., Valet, M., Halkin, V., Hanson, P., Deltombe, T., Lejeune, T., & Selves, C. (2021). Post-stroke fatigue: how it relates to motor fatigability and other modifiable factors in people with chronic stroke. *Acta neurologica Belgica*, 121(1), 181–189. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01453-9>
100. Ren, W., Wu, J., Wu, Z., Yang, S., Jiang, X., Xu, M., Wu, B., Xie, C., He, J., & Yu, X. (2022). Serum Uric Acid Levels at Admission Could Predict the Chronic Post-stroke Fatigue. *Frontiers in nutrition*, 9, 850355. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.850355>
101. Riegler, K. E., Cadden, M., Guty, E. T., Bruce, J. M., & Arnett, P. A. (2022). Perceived Fatigue Impact and Cognitive Variability in Multiple Sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 28(3), 281–291. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000230>
102. Rosenthal, T. C., Majeroni, B. A., Pretorius, R., & Malik, K. (2008). Fatigue: an overview. *American family physician*, 78(10), 1173–1179.
103. Rossi, D., Galant, L. H., & Marroni, C. A. (2017). PSYCHOMETRIC PROPERTY OF FATIGUE SEVERITY SCALE AND CORRELATION WITH DEPRESSION AND QUALITY OF LIFE IN CIRRHOTICS. *Arquivos de gastroenterologia*, 54(4), 344–348. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-85>
104. Ruiz-Casado, A., Álvarez-Bustos, A., de Pedro, C. G., Méndez-Otero, M., & Romero-Eliás, M. (2021). Cancer-related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Review. *Clinical breast cancer*, 21(1), 10–25. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.011>
105. Rutkowski, N. A., Sabri, E., & Yang, C. (2021). Post-stroke fatigue: A factor associated with inability to return to work in patients <60 years-A 1-year follow-up. *PloS one*, 16(8), e0255538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255538>

106. Shahid, A., Wilkinson, K., Marcu, S., Shapiro, C.M. (2011). Profile of Mood States (POMS). In: Shahid, A., Wilkinson, K., Marcu, S., Shapiro, C. (eds) STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9893-4_68
107. Shimabukuro M. (2022). Serotonin and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 29(3), 315–316. <https://doi.org/10.5551/jat.ED182>
108. Sibbritt, D., Bayes, J., Peng, W., Maguire J., Ladanyi S., Adams J. (2022). The association between fatigue severity and risk of falls among middle-aged and older Australian stroke survivors. *Aging Clin Exp Res* 34, 2457–2463 <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02179-9>
109. Skorvanek, M., Gdovinova, Z., Rosenberger, J., Saeedian, R. G., Nagyova, I., Groothoff, J. W., & van Dijk, J. P. (2015). The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*, 131(2), 80–87. <https://doi.org/10.1111/ane.12282>
110. Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of psychosomatic research*, 39(3), 315–325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-o](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-o)
111. SpineInfo. Understanding Spine Anatomy. Ανακτήθηκε από: <https://www.spineinfo.com/anatomy/understanding-spine-anatomy/> (πρόσβαση 1/8/2023)
112. Staub, F., & Bogousslavsky, J. (2001). Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 12(2), 75–81. <https://doi.org/10.1159/000047685>
113. Staub, F., & Bogousslavsky, J. (2001). Post-stroke depression or fatigue. *European neurology*, 45(1), 3–5. <https://doi.org/10.1159/000052081>
114. Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers?. *Current opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463–466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>
115. Su, Y., Asamoto, M., Yuki, M., Saito, M., Hasebe, N., Hirayama, K., Otsuki, M., & Iino, C. (2021). Predictors and short-term outcomes of post-stroke fatigue in initial phase of transition from hospital to home: A prospective observational study. *Journal of advanced nursing*, 77(4), 1825–1838. <https://doi.org/10.1111/jan.14731>
116. Uzbekov M. G. (2021). Monoamine Oxidase as a Potential Biomarker of the Efficacy of Treatment of Mental Disorders. *Biochemistry. Biokhimiia*, 86(6), 773–783. <https://doi.org/10.1134/S0006297921060146>
117. Waldman, L., & Morrison, L. J. (2014). Sleep disorders and fatigue: special issues in the older adult with cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 20(5), 352–357. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000072>
118. Wang, L., Wang, C., Wu, S., Li, Y., Guo, W., & Liu, M. (2020). Red blood cell distribution width is associated with mortality after acute ischemic stroke: a cohort study and systematic review. *Annals of translational medicine*, 8(4), 81. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.142>
119. Wang, Y. C., Wang, X., Yu, J., Ma, F., Li, Z., Zhou, Y., Zeng, S., Ma, X., Li, Y. R., Neal, A., Huang, J., To, A., Clarke, N., Memarzadeh, S., Pellegrini, M., & Yang, L. (2021). Targeting monoamine oxidase A-regulated tumor-associated macrophage polarization for cancer immunotherapy. *Nature communications*, 12(1), 3530. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23164-2>
120. Wang, B., Thapa, S., Zhou, T., Liu, H., Li, L., Peng, G., & Yu, S. (2020). Cancer-related fatigue and biochemical parameters among cancer patients with different stages of sarcopenia. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(2), 581–588. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04717-0>
121. WHO International Programme on Chemical Safety Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. 2001. Ανακτήθηκε από: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>. [Πρόσβαση: 18/8/2023]
122. Wilkinson I., 2020, *Oxford Handbook Κλινικής Ιατρικής*, 10^η έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας
123. World Health Organization. (2021, October 28). World Stroke Day. Ανακτήθηκε Από: <https://www.who.int/southeastasia/news/detail/28-10-2021-world-stroke-day> [Πρόσβαση: 22/7/2023]
124. World Stroke Organization. Learn About Stroke. Ανακτήθηκε από: <https://www.world-stroke.org/world-stroke-day-campaign/why-stroke-matters/learn-about-stroke> [Πρόσβαση: 22/7/2023]

125. Wu, D., Wang, L., Teng, W., Huang, K., & Shang, X. (2014). Correlation of fatigue during the acute stage of stroke with serum uric acid and glucose levels, depression, and disability. *European neurology*, 72(3-4), 223–227. <https://doi.org/10.1159/000364902>
126. Wu, D., Wang, L., Teng, W., Huang, K., & Shang, X. (2015). Correlation of post-stroke fatigue with glucose, homocysteine and functional disability. *Acta neurologica Scandinavica*, 131(6), 400–404. <https://doi.org/10.1111/ane.12300>
127. Xu, Z., Leng, C., Yang, B., Wang, H., Sun, J., Liu, Z., Yang, L., Ge, W., & Zhu, J. (2017). Serum cystatin C is associated with large cerebral artery stenosis in acute ischemic stroke. *Oncotarget*, 8(40), 67181–67188. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18061>
128. Yang, F., Liu, P., Huang, S., Liu, X., Gao, X., Liu, C., Chen, L., & Chen, Y. (2021). Serum cystatin C was a marker of poststroke fatigue in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Brain and behavior*, 11(2), e01969. <https://doi.org/10.1002/brb3.1969>
129. Zeng, Q., Lin, K., Yao, M., & Wei, L. (2015). Significant correlation between cystatin C, cerebral infarction, and potential biomarker for increased risk of stroke. *Current neurovascular research*, 12(1), 40–46. <https://doi.org/10.2174/1567202612666150102150941>
130. Zhang, X., Fang, H., Ma, D., Duan, Y., Wang, Z., Zhang, N., & Wang, C. (2021). Risk Factors and Imaging Mechanisms of Fatigue After Mild Ischemic Stroke: An Exploratory Study From a Single Chinese Center. *Frontiers in neurology*, 12, 649021. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.649021>
131. Κραβαρίτης Γ. (2022), «Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια», *PhysioHome*, Ανακτήθηκε από: <https://www.physiohome.gr/content/blog/%CE%B1%CE%B3%CE%B3%CE%B5%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CE%AC-%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%BA%CE%AC-%CE%B5%CF%80%CE%B5%CE%B9%CF%83%CF%8C%CE%B4%CE%B9%CE%B1>
[πρόσβαση 11/8/23]